



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO  
CANCRO CERVICO-FACIAL, UMA ATUALIZAÇÃO**

Trabalho submetido por  
**Joaquim Carlos de Oliveira Filho**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2020**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO  
CANCRO CERVICO-FACIAL, UMA ATUALIZAÇÃO**

Trabalho submetido por  
**Joaquim Carlos de Oliveira Filho**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Silva Marques**

**outubro de 2020**



*“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”*

**FERNANDO PESSOA**



## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho a todos os doentes que sofrem com algum tipo de cancro e aos seus familiares que os acompanham nesta batalha.





## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por me permitir estar aqui a realizar este projeto e a todos os que contribuíram ou motivaram a realização deste trabalho, nomeadamente:

Ao Prof. Doutor José Silva Marques pela disponibilidade demonstrada, pela sua orientação, contributo e sugestões ao longo de todo o trabalho.

Aos meus familiares que estão no Brasil, meus pais, Vera e Joaquim e meus irmãos Karina e Lincoln, que estão sempre a torcer por mim, e em especial as minhas tias Nilda e Lúcia que tanto me ouvem e aconselham nas horas difíceis.

A minha nova família que fiz aqui em Portugal Maria Fernanda Cardoso, Sandra Bráz e Maria Soares, e em especial ao Bruno Bráz, pelo incentivo constante nesta etapa tão importante em minha vida.

Aos meus amigos, Dr. Fernando Silva, Dra. Ana Flávia Sampaio e pelo apoio a mim dado nesta fase e aos amigos que fiz durante esse percurso que vou levar para vida toda principalmente a Carolina Millazo, Carolina Alcântara, Elisabete Vieira, Dina Mateus, Alexsandra Vieira e Roziane Dias.

As minhas amigas de trabalho Cláudia Carmo e Ana Angélica Vieira, que se desdobravam para conseguirem substituir a minha ausência nas horas de aula.

E um especial obrigado ao Dr. António Bexiga a senhora Isabel Bexiga e ao Eng. João Bexiga pela oportunidade que me deram e confiança em mim depositada, sempre serei grato.



## RESUMO

Considerando que o número de pacientes com cancro de cabeça e pescoço (ou cancro cervico-facial - CCF) se mantém significativo, é importante que o Médico Dentista mantenha um conhecimento atualizado em oncologia.

O CCF é definido pela Classificação Internacional de Doenças (CID) como o conjunto de tumores malignos que afetam qualquer localização supra-hioideia, excluindo tecidos especializados cerebrais e oculares (incluindo localização da cavidade oral, dos lábios à garganta, amígdalas e a faringe) apresentando uma elevada taxa de mortalidade.

A ingestão de álcool e de tabaco, isolados ou em associação, são causas etiológicas envolvidas no aparecimento destes cancros. A infeção pelo vírus do papiloma humano também tem sido apontado como importante fator etiológico para certas neoplasias, em especial, quando os tumores estão localizados na orofaringe, e presentes em pessoas mais jovens.

As terapêuticas principais para o CCF compreendem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, selecionado conforme a localização, tipo histológico do tumor, estágio clínico e condições físicas do paciente. Na maioria dos casos, a cirurgia é o tratamento de eleição, associada ou não às outras opções de tratamento.

A radioterapia e quimioterapia são modalidades terapêuticas boa eficácia no tratamento do cancro, porém promovem algumas reações adversas que atingem a cavidade oral quando esses cancros estão localizados na região de cabeça e pescoço.

Desta forma, através de uma pesquisa bibliográfica de artigos em bases de dados, como Scielo, Pubmed e B-ON, e outras fontes digitais, este trabalho tem como objetivo fazer uma investigação bibliográfica de metodologia qualitativa sobre os efeitos adversos orais da terapêutica adjuvante do cancro cervico-facial.

**Palavras-chave:** *Cancro de cabeça e pescoço. Terapêutica antineoplásica. Efeitos adversos.*

## ABSTRACT

Considering that the number of patients with head and neck cancer (or cervico-facial cancer - CCF) remains significant, it is important that the Dentist maintains an updated knowledge in oncology.

The CCF is defined by the International Classification of Diseases (ICD) as the set of malignant tumors that affect any suprahoid location, excluding specialized brain and eye tissues (including location of the oral cavity, from lips to throat, tonsils and pharynx) presenting a high mortality rate.

Ingestion of alcohol and tobacco, alone or in combination, are etiological causes involved in the appearance of these cancers. Infection with the human papilloma virus has also been identified as an important etiological factor for certain neoplasms, especially when the tumors are located in the oropharynx, and present in younger people.

The main therapies for CCF include surgery, radiotherapy and chemotherapy, selected according to the location, tumor histological type, clinical stage and physical condition of the patient. In most cases, surgery is the treatment of choice, associated or not with other treatment options.

Radiotherapy and chemotherapy are good therapeutic modalities in the treatment of cancer, however they promote some adverse reactions that reach the oral cavity when these cancers are located in the head and neck region.

Thus, through a bibliographic research of articles in databases, such as Scielo, Pubmed and B-ON, and other digital sources, this work aims to make a literary review

of qualitative methodology on the oral adverse effects of adjuvant therapy. cervico-facial cancer

**Keywords:** *Head and neck cancer. Antineoplastictherapy. Adverse effects.*

# ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>11</b>
<b>1. O CANCRO CERVICO FACIAL (CCF) .....</b>	<b>11</b>
<b>2. POSSIBILIDADE DE TERAPÊUTICA DO CCF .....</b>	<b>13</b>
2.1. Cirurgia .....	13
2.2. Terapêutica adjuvante .....	14
2.2.1. Radioterapia .....	14
2.2.2. Braquiterapia .....	17
2.2.2.1. Braquiterapia guiada (IGRT) .....	18
2.2.2.2. Braquiterapia paliativa .....	18
2.2.3. Radiocirurgia .....	19
2.2.4. Tomoterapia .....	19
2.2.5. Teleterapia .....	20
2.2.6. Radioterapia 3D .....	20
2.2.7. Radioterapia de radiação modulada por intensidade (IMRT) .....	21
2.2.8. Radioterapia paliativa .....	22
2.2.9. Quimioterapia .....	23
2.2.10. Imunoterapia .....	24
<b>3. REAÇÕES ADVERSAS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANCRO CERVICO-FACIAL .....</b>	<b>27</b>
3.1. Reações adversas da radioterapia .....	27
3.2. Reações adversas da quimioterapia .....	29
<b>4. COMPLICAÇÕES ORAIS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANCRO CERVICO-FACIAL .....</b>	<b>30</b>
4.1. Disfunções das glândulas salivares .....	30
4.2. Mucosite .....	32
4.3. Lesões de Cáries .....	35
4.4. Disgeusia .....	37
4.5. Infecções .....	38
4.5.1. Infecções fúngicas .....	38
4.5.2. Infecções virais .....	39
4.6. Trismo .....	40
4.7. Osteorradionecrose (OQN) .....	41
<b>5. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NA TERAPÊUTICA DO CANCRO CERVICO-FACIAL .....</b>	<b>42</b>

<b><i>III.</i></b>	<b><i>CONCLUSÃO</i></b> .....	<b>45</b>
<b><i>IV.</i></b>	<b><i>BIBLIOGRAFIA</i></b> .....	<b>47</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mucosite oral (Adaptado de Rito, 2017). .....	32
<b>Figura 2</b> - lesão de Cárie induzida por radioterapia (Adaptado de Pinna et al., 2015) .....	36
<b>Figura 3</b> - Candidíase: A) pseudomembranosa; B) eritematosa (Adaptado de Jabra-Rizk et al., 2016).....	39
<b>Figura 4</b> - Herpes no lábio (Adaptado de Crimi et al., 2019).....	40

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**CID** - Classificação Internacional de Doenças

**CCF** – Cancro crânio facial

**CCP** - Cancro de cabeça e pescoço

**CMV** - Citomegalovírus

**HNC** - Cancro de cabeça e pescoço

**IMRT** - Terapia de radiação modulada por intensidade

**IPOL** – Instituto português de oncologia

**MO** - Mucosite oral

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**QV** - Qualidade de vida

**QT** - Quimioterapia

**TM** – Tomografia computadorizada

**RM** – Ressonância magnética

**RT** - Radioterapia

**VHS-1** - Vírus Herpes Simplex -1

**VZV** - vírus varicela zoster



## **I. INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, o cancro passou a ser visto como uma doença de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou uma estimativa que, no ano de 2030, existirão 27 milhões de casos de cancro incidentes, 17 milhões de mortes por cancro e 75 milhões de indivíduos a cada ano a viver com o cancro (Velten et al., 2016).

Apesar do aumento da sua incidência, pensa-se que as taxas de sobrevivência aumentaram também, isto devido à promoção de programas de rastreio oncológico permitindo diagnósticos precoces e ainda à evolução das técnicas de tratamento (Carvalho et al., 2018).

O cancro caracteriza-se genericamente pela ausência de controlo da multiplicação celular, proporcionando o aumento da proliferação celular e uma diminuição da apoptose (Ruiz-Esqueda et al., 2011).

Segundo a OMS, o CCP pertence ao grupo, dos 6 tumores malignos com maior prevalência mundial, com uma estimativa de 900.000 novos casos diagnosticados por ano, compreendendo 10% do total de tumores malignos (Barroso et al., 2015; DGS, 2016; Lisboa, 2018; Murta, 2018).

Para McCaul (2012), Barroso et al. (2015) e Murta (2018), o CCF inclui tumores que afetam várias áreas anatómicas constituintes das vias aéreas superiores, como a cavidade oral (lábio, língua, gengiva, pavimento da boca, glândulas salivares), estruturas maxilares, faringe nas suas três porções (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, cavidade nasal e seios paranasais, incluindo o atingimento cutâneo (Barroso et al., 2015; Correia, 2013; Murta, 2018).

A sua relevância como razão de mortalidade apresenta um grande impacto social. O peso global dos cancros, leva a uma grande despesa económica e social implicada na sua prevenção, terapêutica e reabilitação (Plummer et al., 2016).

Normalmente, muitos destes cancros têm origem epitelial, nomeadamente nos epitélios de revestimento das vias aéreas superiores. A proliferação desorganizada e oncogénica destas células com origem na camada espinhosa, leva a que aproximadamente 90% destes tumores sejam classificados como carcinoma de células escamosas, ou ainda carcinoma epidermoide ou espinocelular (Estevão et al., 2016; Plummer et al., 2016).

É bastante comum a glândula parótida ser invadida por metástases de carcinoma espinocelular e melanomas da região da cabeça e pescoço. Já nas metástases parotídeas originadas de carcinoma de tireóide é raro tal acontecer, uma vez que a glândula parótida possui alguns nódulos e folículos linfáticos ligados a uma rica rede enlaçada de vasos linfáticos. A linfa pode entrar de modo direto na glândula, sem abrangência dos linfonodos paraglandulares, ou talvez secundariamente depositada nos gânglios linfáticos paraglandulares, ou por extensão retrógrada de metástases maciças cervicais (Wu et al., 2017). Além disso, a dissipação secundária para a glândula parótida clínica e/ou patológica, manifesta-se como um cancro de glândula salivar primário, podendo confundir os profissionais de saúde (Kini, Pai, & Kalpana, 2003).

Além da proliferação direta por cancros nos locais adjacentes, a glândula parótida pode também estar envolvida como local de metástases hematogénicas e linfáticas. Metástases de locais primários abaixo da cabeça e pescoço são exceções e não a regra, e normalmente são procedentes de cancros no pulmão, mama, cólon, rim e próstata (Wu et al., 2017).

A ingestão de álcool e de tabaco, são as causas etiológicas mais conhecidas no aparecimento destes cancros quando situados na cavidade oral, na orofaringe, na hipofaringe e na laringe (Rettig, & D'Souza, 2015). O consumo de álcool é um fator de risco estabelecido para cancro das vias aéreas superiores e essa associação pode ser mais forte entre os cancros de orofaringe e hipofaringe do que a cavidade oral ou laringe (Kawakita, & Matsuo, 2017). A infeção pelo vírus humano do papiloma é atualmente considerada uma causa etiológica para estes tumores, principalmente quando situadas na orofaringe, e presentes em sujeitos mais jovens (Rettig, & D'Souza, 2015; Young et al., 2015). A exposição ao pó de madeira, aos artefatos empregados na curtição de couro e ao níquel são condições de risco também conhecidos para o desenvolvimento de cancros na cavidade nasal e nos seios perinasais (Binazziet al., 2015). Já infeção pelo vírus de Epstein-Barr apresenta uma relação significativa com os cancros na nasofaringe (Eduardo et al., 2010; Ribeiro et al., 2016).

A terapêutica antineoplásica contempla várias vias de tratamento. As principais terapêuticas passam pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia e a radioquimioterapia, sendo recomendado conforme a localização, tipo histológico da neoplasia, estadio clínico e condições físicas do doente. frequentemente, a cirurgia é o tratamento de

eleição, podendo por vezes ser necessário associação a radioterapia ou outro tratamento (Lôbo, & Martins, 2009).

As barreiras morfológicas e funcionais colocadas pela terapêutica demandam um planeamento minucioso da reabilitação oral, em razão das alterações decorrentes dos tecidos duros e moles da região cervico facial. Ao proporcionar uma reabilitação adequada, o Médico Dentista melhora a qualidade de vida do paciente (Silva, 2017).

Desta forma, este estudo pretende escrever, de forma narrativa, uma tese sobre os efeitos adversos orais da terapêutica adjuvante do cancro cervico facial. Para tal, foram utilizados 131 artigos científicos pesquisados em diversas bases de dados como Pubmed, Google Scholar, B-ON e Scielo. As palavras chave utilizadas foram “Cancro de cabeça e pescoço”, “Terapêutica antineoplásica” e “Efeitos adversos”.



## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. O CANCRO CERVICO FACIAL (CCF)**

O cancro é uma doença heterogénea, multifatorial complexa, com diversas etiologias clínicas e tratamentos. Apesar das causas não serem diretamente conhecidas, há uma relação da doença com fatores ambientais e genéticos (Charrua, 2017; Paula, & Sawada, 2016; Teixeira, 2011). Ainda assim, a maior parte dos motivos parece estar relacionada com as influências ambientais, como estilo de vida ou locais de trabalhos (Porter et al., 2018).

Segundo as estimativas realizadas pelo Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde da Universidade de Washington, em 2015, verificou-se que o consumo de álcool e tabaco foi responsável pela morte de 11.099 pessoas residentes em Portugal, correspondendo a 10,7% do total de óbitos (Torre et al., 2015; DGS, 2016).

O carcinoma da tiróide é o cancro endócrino mais comum dos cancros malignos situados na região de cabeça e pescoço com predisposição a metástases para diferentes localidades do organismo, conforme os subtipos histológicos (Wu et al., 2017). Proporcionalmente, cancros malignos que resultam de lesões pré-malignas variam entre 30% a 80% (Silveira et al., 2012; DGS, 2016).

O aumento da idade também condiciona o risco de desenvolvimento de cancro oral. Grande parte dos novos casos inicia-se em indivíduos com mais de 50 anos, sendo que apenas 6% dos casos de cancro oral ocorrem antes dos 45 anos de idade (Charrua, 2017).

Os CCF correspondem a 4% dos óbitos no género masculino, caracterizando a 5<sup>a</sup> causa de óbito neste género por doença oncológica em Portugal. Em relação ao género feminino, estes cancros correspondem a apenas 1% de óbitos por doenças oncológicas (Silveira et al., 2012).

Segundo Torre et al. (2015), a população oriental apresenta um risco elevado de cancro oral quando comparando com outras populações. Esta discrepância de raça é, na maior parte, determinada pelo estilo de vida da população, especialmente pela mastigação de tabaco e pela ingestão de folhas de pimenta e de noz de areca, comuns na Índia (Torre et al., 2015).

Alguns síndromes mutagénicos herdados, podem levar a maximização do risco de desenvolver cancro oral. Charrua, 2017, observou a herança familiar autossómica dominante de cancro oral numa parcela mínima de pacientes (Charrua, 2017).

O número de cancro oral relacionado com o HPV tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. O DNA do HPV encontra-se em, aproximadamente, 60% dos indivíduos diagnosticados com cancro de orofaringe. Este facto ainda não ficou bem esclarecido, mas acredita-se que seja devido às mudanças nas práticas sexuais dos últimos tempos, especialmente ao sexo oral (Torre et al., 2015).

Na literatura, sabe-se que o diagnóstico precoce das neoplasias malignas na cavidade oral é uma forma eficaz de melhorar o desfecho clínico do paciente com cancro. A descoberta do cancro oral inicial, quando as lesões estão pequenas ou localizadas, é uma das formas mais efetivas de diminuição da mortalidade, morbidade e avanço da patologia (Craveiro, 2019).

O tumor é classificado por meio de uma sucessão de exames, como exames físicos, complementares e cirúrgicos/anatomopatologia, que possibilitam a diferenciação entre benigno ou maligno, sendo que a verificação do prognóstico estabelece o tipo de terapêutica. Na fase clínica são obtidas as informações da categorização TNM (tumor, nódulos e metástases), que é baseado nos exames clínicos e complementares e na fase patológica onde se incluem as informações da cirurgia e da anatomopatologia. Temos, portanto: T – dimensão local (tamanho tumoral e invasão local); N – dimensão regional (localização e número de gânglios); M – dimensão à distância (metastização visceral) (Correia, 2013).

Geralmente, no cancro a terapêutica principal é a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, ou até mesmo a combinação destas (Rayssac, 2019).

A cirurgia, que inclui procedimentos abertos e outros minimamente invasivos é considerada a primeira opção de terapêutica para grande parte dos cancros de cavidade oral e laringe, enquanto a radioterapia, quimioterapia ou radioquimioterapia podem ser usadas como opção primária para os outros CCF. Na última década, o tratamento de pacientes com CCF passou por alterações, apresentando novas terapêuticas que incluem

imunoterapia, terapia direcionada (inibidores de moléculas pequenas ou anticorpos) ou tratamentos combinados (Kaidar-Person et al., 2018).

## **2. POSSIBILIDADE DE TERAPÊUTICA DO CCF**

### **2.1. Cirurgia**

A excisão cirúrgica é objetiva para a ressecção integral da massa tumoral e tecidos atingidos com margens livres. Principalmente nos tecidos linfáticos e a órgãos endócrinos é uma terapêutica bastante utilizada, que tem vindo a restringir a disseminação do cancro. Este procedimento é debilitado, que causa uma considerável morbilidade, podendo alterar a qualidade de vida do paciente (Ribeiro et al., 2016).

A função e localização característica da cavidade oral e a terapêutica por meio de excisão cirúrgica dos tecidos tumorais pode provocar destruições das formações anatómicas contíguas e subjacentes (Lisboa, 2018).

Em muitos casos, com doença avançada, a ressecção cirúrgica não pode ser alcançada sem modificar a qualidade de vida do paciente (Alzahrani et al., 2020). A ressecção cirúrgica de acordo com Alzahrani et al. (2020); Lutz et. (2014), observa os seguintes parâmetros:

- ⇒ Remoção cervical radical (ECR) com ressecção dos gânglios linfáticos cervicais de todos os cinco níveis, simultaneamente com o músculo esternocleidomastóideo (ECM), veia jugular interna (VJI) e nervo acessório espinal (NAE);
- ⇒ Remoção cervical radical modificado (ECRm), alteração do ECR com a preservação de uma ou mais estruturas não linfáticas. Existem três modalidades da técnica, segundo a manutenção do NAS: ECRm tipo I a manutenção do NAS (ECRm tipo I), do SAN e da VJI; ECRm tipo II Manutenção das três estruturas não linfáticas (ECRm tipo III)
- ⇒ Remoção cervical seletivo (ECS): alteração do ECR com manutenção de um ou mais conjuntos de gânglios linfáticos, que seriam removidos no ECR.

Existem três modalidades da técnica: remoção cervical supra-omo-hioideo (ECSsoh), com ressecção dos gânglios linfáticos nos níveis I a III; remoção cervical lateral (ECSl), com extração dos gânglios linfáticos de nível II a IV; e remoção cervical posterior (ECSp), com extração dos níveis linfáticos de II a V; e, remoção cervical radical estendido (ECRe), ocorrendo extração de gânglios linfáticos adicionais (gânglios occipitais ou parotídeos) ou estruturas não-linfáticas não incluídas no ECR.

Alguns critérios para a não ressecção do tumor devem ser observados anteriormente à cirurgia, como tumores locais bastante evoluídos, existência de difusão vascular (verificada através de tomografia computadorizada e ressonância magnética), estabelecimento do cancro na musculatura pré-vertebral, invasão da gordura no mediastino, vasos supra aórticos, infiltração da traqueia ou esófago e tumores T4b da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (Alzahrani et al., 2020).

## **2.2. Terapêutica adjuvante**

### **2.2.1. Radioterapia**

A radioterapia é indicada para os casos de cancro onde não se pode realizar a ressecção ou casos sem morbilidade grave. Alguns casos em que seja previsível a dispersão para locais adjacentes também se poderá realizar radioterapia (Alzahrani et al., 2020).

A radioterapia é uma das modalidades fundamentais de terapêutica utilizada para o cancro de cabeça e pescoço, podendo ser realizada isolada ou em conjunto com a cirurgia e/ou quimioterapia (Murta, 2018).

A radioterapia baseia-se no uso de energia ionizante eletromagnética ou corpuscular, e com capacidade de interação com os órgãos. Os eletrões deslocam-se nos órgãos, o meio é ionizado e são provocados efeitos químicos e são provocados, como danos no DNA, impedindo a multiplicação de células tumorais. Porém, a terapêutica ionizante não é seletiva e também age em células saudáveis, tornando-se tóxica para o corpo humano (Santos, & Teixeira, 2011).



A apoptose é o termo usado para designar a morte celular programada, que é um procedimento natural e fundamental para a preservação e desenvolvimento dos seres vivos, necessário na destruição de células anormais. O ser humano é capaz de induzir a apoptose em resposta a estímulos externos e internos. Assim, ocorrem diversas modificações características, como: diminuição da célula, causando a perda de união com a matriz extracelular e com as células adjacentes; condensação da cromatina; invaginação da membrana plasmática; invaginação e desintegração do núcleo em pequenas partículas, envoltas na própria membrana nuclear; e formação de corpos apoptóticos, específicos da apoptose, que são rapidamente fagocitados por macrófagos, sem causar inflamação (Santos, & Teixeira, 2011).

A radioterapia, geralmente, apresenta três objetivos diferentes. O primeiro objetivo pretende a cura quando o tratamento passa pela eliminação de todas as células tumorais. Noutros casos, é desejada a redução de parte do cancro ou o complemento da terapêutica de cirurgia ou quimioterapia. O último objetivo passa pela eliminação sintomática em casos de dor localizada (Gupta et al., 2018).

As unidades de radiação são unidades de medida usadas para exprimir a atividade de um radionuclídeo e a dose de radiação ionizante. As unidades do Sistema Internacional de Unidades (SI) são o becquerel, o gray e o sievert.

O becquerel, cujo símbolo é Bq, é a unidade SI de atividade, sendo definido como a atividade de um radionuclídeo decaindo à taxa, em média, de uma transição nuclear espontânea por segundo. Deste modo,  $1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$ . A *Environmental Protection Agency* (EPA), dos EUA, aconselha como ação limite para o Radónio, em ambientes internos, o valor de 4 picocuries ( $4 \times 10^{-12} \text{ Ci}$ ) por litro de ar, proporcional a  $0,15 \text{ Bq}$ , ou seja,  $0,15$  desmembramentos por segundo. O risco de perda ou adversidades de sujeitos em exposição à radiação ionizante relaciona-se com os recursos de dose no órgão ou no corpo, através de coeficientes de risco, referidos em número de casos sucedidos por sievert<sup>1</sup> de radiação absorvida (n/Sv).

---

<sup>1</sup>Unidade usada para medir o impacto da radiação sob o corpo humano (Costa et al., 2016)

O gray, cujo símbolo é Gy, é outra unidade do SI de dose absorvida. Mede-se no momento em que a energia por unidade de massa relaciona-se com a matéria por radiação ionizante de 1 joule por quilograma (Costa et al., 2016).

A dose de radiação ideal depende do tamanho e localização dos tumores primários e dos gânglios linfáticos do pescoço. Em geral, os tumores primários e a linfadenopatia macroscópica requerem um total de 70 Gy ou mais, com uma fração diária de 2 Gy. A radiação para regiões nodulares do pescoço de baixo risco requer um total de 50 Gy ou mais. Para radioterapia pós-operatória, doses mais altas de radiação (60 a 66 Gy) são geralmente necessárias para diminuir o risco de falha loco-regional resultante da interrupção da vasculatura normal, cicatrizes e hipóxia relativa no leito tumoral pós-operatório (Paim et al., 2018).

Existem alguns métodos de libertação de radiação e a escolha vai depender de parâmetros como a localização, a dimensão do volume do tumor, a situação do paciente e a probabilidade de a técnica ser executável (Rodrigues, 2012).

Nenhum esquema de fracionamento único mostrou ser ideal para todos os CCF. O fracionamento convencional consiste em frações diárias de 1,8 a 2Gy, cinco tratamentos por semana. As tentativas de melhorar os resultados da terapêutica para CCF levaram ao desenvolvimento de esquemas alternativos de radioterapia. Dentro deste, existem dois esquemas de fracionamento que se sobressaem: o hiperfracionamento e o fracionamento acelerado. O primeiro, fornece duas ou mais frações de pequenas doses em cada dia de tratamento e mantém o tempo total de tratamento igual ou ligeiramente reduzido. Estas doses menores permitem que uma dose biologicamente efetiva mais alta seja administrada aos tumores e aumenta a tolerância de tecidos normais de resposta tardia (Fu et al., 2000). Considerando o efeito do tecido normal, o hiperfracionamento está associado a mucosite aguda mais grave, mas a incidência de complicações tardias parece estar relacionada com os esquemas de fracionamento convencionais (Yeh, 2010).

O fracionamento acelerado refere-se a um esquema no qual o tempo total de tratamento é reduzido, mas o número de frações da dose, a dose total e o tamanho da dose por fração permanecem inalterados ou ligeiramente reduzidos. A utilização deste fracionamento acelerado deve-se ao facto de a redução no tempo total de tratamento diminuir a oportunidade de regeneração de células tumorais durante o curso de tratamento. A

pesquisa clínica sobre o fracionamento acelerado mostrou que a redução no tempo de tratamento produziu uma melhoria significativa no controlo loco-regional e nas taxas de sobrevivência (Skladowski et al., 2000). Os esquemas acelerados podem causar mucosite aguda grave, mas nenhum aumento detectável nas complicações tardias (Yeh, 2010).

Para esquemas de hiperfracionamento e fracionamento rápido, é necessário um intervalo de 4 a 5 horas ou mais entre as frações para que ocorra o reparo de tecido normal de lesões (Yeh, 2010).

O aumento do tempo da radioterapia adjuvante leva a um menor efeito terapêutico, devido à hipóxia do tecido cicatrizante e à repopulação celular tumoral. Por este motivo, a radioterapia pré-operatória foi explorada em diversos estudos nas décadas de 60 e 70. Esta radioterapia pré-operatória depende das particularidades de avanço local da doença, sendo indicada para diminuição da massa tumoral, proporcionando a libertação de estruturas e maximizando o prognóstico da lesão não recidivar, facilitando assim a cirurgia. As doses usadas nesta técnica são inferiores à dose máxima tolerada na área. Nos casos em que a lesão continue com características de não recidivas, deve-se avançar para a terapêutica de radioterapia com intenção especialmente curativa. Ainda assim, alguns estudos apontam que a associação de radioterapia pré-operatória não demonstrou efeitos benéficos no controlo local da doença e nem na sobrevida do paciente (Amar et al., 2014).

A radioterapia pós-operatória em pacientes portadores de CCF, normalmente é utilizada nos casos com risco alto de recidiva e, idealmente, iniciada até 6 semanas depois do tratamento cirúrgico. Para a terapêutica do cancro oral com radioterapia pós-operatória deve existir um ou mais achados patológicos, sendo eles: difusão óssea, margens que sejam positivas, difusão perineural, difusão do espaço vascular ou difusão do tumor para os tecidos moles do pescoço (Ferreira, 2013).

### **2.2.2. Braquiterapia**

A braquiterapia é uma modalidade da radioterapia associada a uma distribuição de dose altamente precisa, tratando o tecido cancerígeno de dentro para fora. Assim, a radiação não viaja através do tecido saudável para atingir o alvo como nas técnicas de radioterapia

com feixe externo. A braquiterapia poderá ser realizada através do *hot loading* ou *afterloading*. No *hot loading*, o aplicador é pré-carregado manualmente ou com a ajuda de uma máquina, significando que as fontes radioativas encontra-se no meio do tumor, na hora em que o aplicador é posto no indivíduo. No *afterloading*, primeiro é colocado o aplicador no interior do indivíduo, e depois as fontes são carregadas manualmente (*afterloading* manual), ou com auxílio de uma máquina (*afterloading* remoto automático). *Afterloading* manual apresenta como desvantagem o facto de no momento da utilização todos os envolvidos no tratamento ficam expostos à radiação, o que não acontece no *afterloading* remoto automático (Bhalavatet al., 2018; Rodrigues, 2012).

#### 2.2.2.1. Braquiterapia guiada (IGRT)

A terapêutica exclusiva com braquiterapia nas formas tumorais iniciais de lábio, língua, pavimento da boca, mucosa jugal, base da língua e nasofaringe, já foi o tratamento de eleição. Porém, na atualidade, é utilizada em conjunto com a cirurgia e a radioterapia, sendo realizada somente em centros especializados. Tendo em conta o desenvolvimento significativo da utilização de procedimentos guiados por imagem 3D com a utilização de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassonografia (US) e tomografia por emissão de positrão (PET- *Scan*), foi possível uma melhor descrição do cancro e dos tecidos saudáveis. A utilização dos esquemas de cálculos de dosagens com planificação em tempo real e inversa permitiu a diminuição das diferenças da terapêutica que aumentavam o risco de toxicidade (Amdalet al., 2013; Tanderup et al., 2017).

#### 2.2.2.2. Braquiterapia paliativa

A braquiterapia paliativa é utilizada essencialmente na diminuição da disfagia. Este método de tratamento também é eficiente nos brônquios e esófago, controlando sintomas como: obstrução, hemorragia e dor. A terapêutica é realizada colocando cateteres plásticos flexíveis nas cavidades por meio de endoscópios ou sonda nasogástrica. A braquiterapia brônquica em comparação à radioterapia externa foi de igual eficácia no controlo da obstrução e hemorragia, demonstrando ainda ser tão eficaz na paliação da dor e disfagia (ACS, 2020).

### **2.2.3. Radiocirurgia**

A radiocirurgia é a ministração de uma dose única de radiação ionizante numa lesão de forma precisa, minimizando a quantidade de radiação e as reações secundárias nos tecidos vizinhos. Por meio de métodos de imagens como a TC, RM e a angiografia digital, é possível uma terapêutica segura e mais precisa em casos complexos (Ferreira, 2013).

A radiocirurgia é indicada nos casos de tumores benignos como meningiomas, schwannomas, tumores de hipófise, craniofaringeomas e tumor glômico, sendo escolha inicial ou complementar para uma cirurgia na qual exista resíduo tumoral ou em recidivas. A radiocirurgia pode ser indicada também nos casos de tumores de difícil localização nos quais o acesso cirúrgico é de alto risco ou em casos que a condição crítica do paciente não permita acesso cirúrgico. Ainda assim, o tamanho do tumor deve ser pequeno ou médio, não ultrapassando 3cm de medida linear; e, ainda deve-se observar estruturas adjacentes, como vias óticas, devido à alta sensibilidade dessa área à radiação. Em relação às doenças vasculares, indica-se a radiocirurgia nas malformações arteriovenosas com dimensão de até 3cm. As fístulas podem também receber radiocirurgia desde que a cirurgia não seja possível ou possua alto risco para o paciente (Ferreira, 2013).

Nas metástases, a indicação de radiocirurgia pode ser uma alternativa para os casos de lesões menores que 30mm sem efeito compressivo significativo. Em certas situações, a radiocirurgia é também usada de maneira paliativa suplementar em gliomas de alto grau e em casos de recidivas com volume diminuído onde a sua localização pode ser de alto risco para cirurgia (García-Hernández et al., 2011; Joaquim et al., 2013).

### **2.2.4. Tomoterapia**

A tomoterapia é um tipo de radioterapia em que a radiação sobre um tumor é de diferentes direções. É um tipo de terapia de radiação modulada por intensidade (IMRT) também chamada de tomoterapia helicoidal (Lutz et al., 2014).

A tomoterapia helicoidal é um sistema dedicado de IMRT com um scanner de tomografia computadorizada integrado, que permite a radioterapia guiada por imagem volumétrica. Os poucos artigos publicados sobre os resultados clínicos da tomoterapia

helicoidal no CCF mostram excelentes resultados num curto prazo (máximo de 2 anos). O uso da tomoterapia helicoidal é viável, e não apenas quando usada isoladamente como tratamento definitivo ou em pós-operatório, mas também quando combinada com diferentes formas de terapias sistêmicas contemporâneas (Van Gestel et al., 2015).

#### **2.2.5. Teleterapia**

A teleterapia, conhecida como radioterapia externa, é executada com a utilização de aceleradores lineares, aparelhos de cobalto, entre outros. Desta forma, há um distanciamento físico entre o indivíduo e a fonte de radiação (Adão et al., 2013; Gravina et al., 2010). As radiações são realizadas com raios x, raios gama ou eletrões, prótons e neutrões. O aparelho que é mais utilizado neste tipo de tratamento é o acelerador linear (Kasat et al., 2010).

A teleradioterapia continua a ser a base para tratamentos radicais, em neoplasias nas regiões de cabeça e pescoço. Devido à menor separação entre campos, os requisitos de penetração dos planos de tratamento tornam o feixe de cobalto suficiente para a execução da radioterapia, com imobilização adequada. As variações de espessura entre os campos e o contorno irregular, afetam a uniformidade das doses administradas e das reações adversas, que são encontradas devido às curvas de isodose distorcidas que afetam seriamente as variações da dose de volume no planeamento do tratamento (Ravichandran, & Manimegalai, 2017).

#### **2.2.6. Radioterapia 3D**

Anteriormente, utilizava-se radioterapia 2D com radiografia convencional. Este tipo de procedimento era baseado no cálculo de doses manuais, sendo a dose de radiação usada constante, e a constituição dos feixes uniformes, com espaços restritos por colimadores sólidos, grandes margens em volta da dimensão alvo, o tempo de planeamento da terapêutica é rápido e de baixo custo quando comparado com os procedimentos mais modernos na área de radioterapia. Contudo, este tipo de radioterapia não possibilita a manutenção das estruturas vizinhas saudáveis, e desta forma, tem vindo a ser substituída

pela tecnologia 3D. A radioterapia 2D, na atualidade, vem sendo utilizada apenas em alguns centros de radioterapia estrangeiros que não possuem tecnologia de ponta por motivos económicos, ou em tratamentos paliativos (Barros, 2010; Dias, 2010).

A radioterapia 3D compreende um procedimento de radioterapia externa (EBRT) que usa a posição tridimensional computadorizada por meio da TC, possibilitando uma disposição semelhante da dosagem de radiação no foco, mediante o uso de um feixe de radiação de intensidade regular, prevenindo a maior radiação provável nos órgãos e tecidos adjacentes. Ainda assim, é necessário por parte do técnico e da sua equipa, um aprofundado conhecimento tecnológico e a compra de instrumentos com tecnologia avançada (Barros, 2010).

#### **2.2.7. Radioterapia de radiação modulada por intensidade (IMRT)**

A IMRT é uma forma avançada de uma técnica de alta precisão que usa intensidades de feixe não uniformes, determinadas por meio de otimização baseada em computadores para atingir a distribuição de dose desejada. A IMRT foi utilizada pela comunidade de oncologia de cabeça e pescoço em vários países na terapêutica radiológica com finalidade de cura do CCF (Gupta et al., 2018).

Geralmente, aplica-se cinco dias por semana durante 5 a 10 semanas, em sessões de 10 a 30 minutos (Dias, 2010). Para a escolha desta técnica, é importante verificar a relação custo/benefício por causa do elevado custo (Barros, 2010). Em Portugal, a partir de 2009, IMRT é usada no Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) (Silveira et al., 2012).

Apesar do elevado custo e da complexidade, a IMRT ultrapassou as técnicas de radiação mais antigas (2D-RT/3D-RT) com o compromisso de melhorar o índice terapêutico com base na comparação dosimétrica. Na última década, vários ensaios clínicos randomizados (RCTs) compararam diretamente IMRT com 2D-RT ou 3D-RT para vários locais na cabeça e pescoço. Quase todos os estudos relataram uma redução significativa na xerostomia moderada a grave com IMRT, mas o impacto sobre o tumor e a sobrevida era inconsistente, possivelmente devido ao pequeno tamanho das amostras e ao baixo poder estatístico associado dos estudos individuais (Gupta et al., 2018).

A IMRT alcança uma maior adequação do alvo, possibilitando a geração de subcampos de radiação por meio da modulação da intensidade do feixe de radiação alcançada pelo colimador multilâminas (MLC) na cabeça do acelerador linear. Desta forma, há uma diminuição de dose de radiação nos órgãos saudáveis em comparação com as técnicas convencionais, devido à presença de diversos feixes de radiação para vários lados, existindo uma disposição eficiente da dose de radiação (Faria, 2012; Rodrigues, 2012).

Outra vantagem é que as barreiras apresentadas em volumes com áreas profundas são facilmente ultrapassadas com a IMRT (Barros, 2010). No entanto, a eficácia deste procedimento depende das movimentações do paciente e dos seus órgãos, assegurando-se uma margem de segurança ao volume alvo de tratamento para precaução (Rodrigues, 2012).

As glândulas salivares são bastante sensíveis. No tratamento *standard*, o volume irradiado é bastante superior, resultando, na maioria dos casos em xerostomia, que é o maior fator para a diminuição da qualidade de vida nos doentes a longo prazo (Costa et al., 2009).

#### **2.2.8. Radioterapia paliativa**

A utilização da radioterapia paliativa teve início pouco tempo depois do seu descobrimento. Os primeiros registos da radioterapia de maneira paliativa foram em 1930, utilizada especialmente em doentes com metástases ósseas. A radioterapia paliativa é um meio eficaz, seguro, bem tolerado, económico e rápido para aliviar uma diversidade de sintomas que acontecem nos doentes oncológicos (Huang et al., 2014; Lôbo, & Martins, 2009; Lutz, & Chow, 2014).

A radioterapia pode aliviar sintomas dos tumores primários, com metastases, compreendendo manifestações comuns do cancro como a dor, obstrução, hemorragia e sintomas neurológicos. Normalmente, utilizam-se em radioterapia paliativa esquemas curtos ou apenas de uma única fração (Lutz & Chow, 2014).

As reações adversas mais comuns, que são manifestadas no CCF em radioterapia paliativa consistem em: disfagia, dor, tosse, dispneia, diminuição da fonação, hemorragia,



secreções espessas, má nutrição. A radioterapia paliativa fornece taxas de resposta altas com qualquer um dos regimes hipofracionados (Martins & Azevedo, 2020).

### **2.2.9. Quimioterapia**

A quimioterapia é o tratamento antineoplásico constituído pela utilização de medicamentos que visa paralisar a degeneração celular. O seu uso pode ter diversos objetivos como: a cura através da destruição das células atingidas; o controlo estagnado ou a diminuição do desenvolvimento das células; e o alívio dos sintomas (Velten et al., 2016).

Há uma grande diversidade de fármacos utilizados na quimioterapia, que dependem do cancro a ser tratado. A quimioterapia pode ser utilizada como auxiliar, isto é, em conjunto com outros tipos de terapêuticas como a cirurgia ou a radioterapia para melhorar os efeitos ou a diminuição das reações adversas (Helmy et al., 2013).

A cisplatina é referida como uma das substâncias mais eficientes, normalmente utilizada no decorrer de 3 a 4 semanas na dosagem de 60-100mg/m<sup>2</sup> para a terapêutica de CCF recorrente e em metástase. A aplicação de cisplatina em doses elevadas no pós-operatório simultâneo à radioterapia é mais eficiente do que radioterapia isolada em indivíduos com CCF localmente evoluído, e ainda não ocasiona elevados números de complicações tardias. É demonstrado que a radioterapia combinada com 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatina, carboplatina e mitomicina C concomitantes como única medicação ou a combinações de 5-FU com um dos outros fármacos resulta numa grande vantagem de sobrevida, não impedindo o programa de radiação aplicado (Galbiatti et al., 2013).

A relação entre a quimioterapia e lesões orais, bem como a gravidade destas reações, está dependente de uma sucessão de fatores relativos com a terapêutica, com a doença oncológica e com o doente. Os agentes da quimioterapia utilizados, assim como a dosagem e a frequência, aparentam ter influência nas manifestações orais que podem aparecer. O uso de combinações de diferentes fármacos pode aumentar a frequência com que surgem complicações na cavidade oral. Além disso, a higiene oral que o doente executa antes e durante o tratamento também está relacionada com as lesões orais que se podem vir a desenvolver (Hespanhol et al., 2010).

### 2.2.10. Imunoterapia

A imunoterapia foi classificada de acordo com vários critérios. Um esquema útil é baseado no tipo de resposta imunológica: humoral *versus* células que controlam, principalmente o efeito antitumoral. As formas humorais de imunoterapia incluem a administração de citocinas recombinadas ou anticorpos monoclonais recombinados orientados contra moléculas envolvidas na regulação imunológica, os chamados pontos de controlo imunológicos (Vogelstein et al., 2013).

A imunoterapia baseada em adjuvantes imunológicos, como citocinas, anticorpos bloqueadores, agonistas do receptor Toll-like (TLR) e outros compostos, têm sido considerados como uma estratégia para aumentar as respostas imunes anticancro (Fransen et al., 2013; Koster et al., 2017).

Os agonistas de TLR desencadeiam vastas respostas inflamatórias: induzem rápida imunidade inata; promovem a atividade dos leucócitos; facilitam a progressão de respostas imunes inatas para adaptativas. Além disso, os TLRs facilitam o sistema imunológico ao fornecer informação, permitem que a resposta do sistema imunológico altere o tipo que é necessário para ajustar o método mais eficiente de erradicação da ameaça no hospedeiro (Da Silva et al., 2019).

A imunoterapia pode ser passiva ou ativa. A passiva é com a utilização de uma citocina, anticorpo monoclonal para ativação do sistema imunológico. A ativa com vacinas, inibidores de ponto de controlo estimulam o sistema imunológico do paciente para destruição das células cancerígenas (Surendran et al., 2018).

Existem várias formas de imunoterapia contra o cancro que têm diferentes mecanismos de ação, mas, no final, usam uma via comum, que é o reconhecimento de antígenos tumorais únicos pelas próprias células linfoides do doente. Esses antígenos tumorais exclusivos surgem de forma aleatória de muitas mutações somáticas que são encontradas nas células cancerígenas (Vogelstein et al., 2013).

O Nivolumab, foi à primeira droga anti-PD1 lançada e usada no tratamento de melanoma metastático. Pembrolizumab é outra medicação anti-PD1 atualmente utilizada como

terapia de *checkpoint* imunológico no cancro. A dose recomendada do Nivolumab no CCF metastático não ressecável, durante ou após a quimioterapia compreende 3mg/kg a cada duas semanas. E a dose recomendada do Pembrolizumab no CCF em metástase irressecável, durante ou após a quimioterapia compreende 200mg/kg a cada três semanas.

O desencadeamento da imunidade antitumoral por meio de quimioterapia, imunoterapia ou combinações das mesmas é uma estratégia decorrente para tratar tumores sólidos. Além de matar as células cancerígenas diretamente, algumas quimioterapias podem alterar o microambiente tumoral e aumentar as respostas imunológicas (Da Silva et al., 2016; Da Silva et al., 2019).

A imunoterapia é um pilar firmemente estabelecido no tratamento do cancro, ao lado das abordagens tradicionais de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Como todo tratamento, a imunoterapia contra o cancro também tem efeitos adversos que estão relacionados ao sistema imunológico (Chalan et al., 2018).

Quimioterapia e radioterapia pós-operatórias concomitantes melhoram significativamente as taxas de controlo local e regional e sobrevida livre de doença em pacientes de alto risco de CCF. No entanto, a terapêutica combinada está associada a um aumento substancial dos efeitos adversos (Cooper et al., 2004).

A determinação da intenção terapêutica baseada no prognóstico é extremamente difícil em razão da existência de fatores relacionados com o doente como o estado funcional e as comorbilidades. O cancro como doença com possibilidade de metástase, histologia agressiva, e fatores psicológicos, tem o objetivo de manter uma perspetiva de esperança (Joshua et al., 2014; Lutz et al., 2014; Lutz, & Chow, 2014).

Com a evolução tecnológica nas últimas décadas, a sobrevida dos doentes com CCF tem ampliado. Os avanços contemporâneos em métodos de planeamento pré-cirúrgicos facilitam a reconstrução anatómica da sustentação óssea da maxila. Diversas escolhas de reconstrução têm indicações e vantagens características, dependendo do tamanho e localização do defeito, comorbilidades, tipo de tumor, estadio da doença e prognóstico (Tolentino et al., 2011).

Terapêuticas direcionadas para agir nos constituintes moleculares específicos podem auxiliar a aumentar a compreensão da genética molecular do CCF. Por exemplo, o recetor

do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que apresenta sobre-expressão em mais de 90% dos CCF, é um transdutor central de diversas vias de sinalização relativamente ao progresso do tumor, progresso celular, angiogénese e invasão. Há diversos pontos no decorrer desta sequência transdutora de sinais, e a terapêutica pode ser utilizada para impedir a função do EGFR. A eficiência do impedimento em associação com outras categorias de terapêuticas, como o bloqueio de outras vias de sinalização, pode ser melhorada (Kumar et al., 2008).

A disponibilidade de terapias biológicas direcionadas a mecanismos importantes do crescimento tumoral e metastático tem levado à proposição de tratamentos personalizados baseados nas características específicas dos doentes e dos seus tumores. Machiels et al. (2014), incluíram subgrupos ou análises que relacionavam tais características e a conclusão.

Colaborações interdisciplinares e discussões de casos devem ser estimuladas no âmbito de comitês clínicos sobre tumores. Esperam-se avanços na medida em que novas informações sejam obtidas sobre os mecanismos chave e os fatores prognósticos relacionados ao CCF, como as designadas tecnologias *omics* (*gemonics*, *epigenomic*, *transcriptomics*, *proteomics*, *metabolimics* e *lipdomics*) (Machielset al., 2014).

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas que foram alteradas para ter uma função específica e controlada, e desde que foi descoberto começaram a ser aplicados em diversas situações (Casanova Estrch, 2013).

O uso de anticorpos monoclonais oferece claros benefícios terapêuticos, em relação à farmacoterapia convencional. Para este facto, contribui especialmente a sua capacidade de direcionamento para o alvo terapêutico, ou seja, o antígeno específico (Coelho, 2014).

Na terapêutica, como fármacos ou associações a outros sistemas coloidais, há um direcionamento de outros fármacos para locais alvos da ação que tem demonstrado resultados promissores no tratamento do cancro, uma vez que a ligação a antígenos da superfície das células tumorais facilita a destruição apenas das células cancerígenas. Como por exemplo, o anticorpo monoclonal bevacizumab que é uma imunoglobulina IgG1 e apresenta capacidade de neutralizar o VEGF e desta forma inibir a angiogénese, limitando o crescimento do tumor (Bouche et al., 2010). E o denosumab que é um

anticorpo monoclonal específico para o recetor ativador do fator nuclear kB (RANKL), que suprime marcadores de reabsorção óssea em doentes com tumores metastásicos, sendo investigado em alguns estudos clínicos para o tratamento e prevenção de metástases ósseas (Nelson et al., 2010).

### **3. REAÇÕES ADVERSAS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANCRO CERVICO-FACIAL**

A terapêutica antineoplásica tem demonstrado eficácia na melhora da sobrevivência dos indivíduos, mas estruturas saudáveis também são atingidas, gerando complicações crónicas e/ou agudas (Domingues, 2012; Ferreira, 2013).

Os pacientes oncológicos manifestam agravamentos das funções essenciais, especialmente quanto à terapêutica utilizada. As manifestações orais e complicações podem ser graves para o paciente por levarem a interrupção da terapêutica e, por isso, resultar num adiamento da possibilidade de cura (Barbosa, 2019).

As opções terapêuticas para CCF podem criar sintomas adversos consideráveis e perda de função. Tais sintomas podem ocorrer logo após a terapêutica antineoplásica, ou podem surgir mais tarde (Barroso et al., 2015).

#### **3.1. Reações adversas da radioterapia**

A radioterapia proporciona modificações químicas, físicas e biológicas ao nível celular, por atividade direta e destruição da microcirculação local. O efeito positivo é dependente da habilidade de reparação, da repopulação, redistribuição e reoxigenação das células, tecidos e órgãos (Rolim et al., 2011).

Apesar de sua eficácia, a radioterapia promove alguns efeitos adversos e, em consequência, impactos na saúde oral e qualidade de vida dos pacientes (Murta, 2018). Em doses baixas de 10Gy já existe o surgimento das reações adversas (Paim et al., 2017). Estas variam conforme o potencial biológico de resposta de cada paciente e, estão na dependência da região que recebe a radiação, da quantidade e tipo de radiação

administrada e da radiosensibilidade do tecido saudável compreendido pela radiação, do fracionamento da dose, idade e condições sistêmicas do doente (Rolim et al., 2011).

Destaca-se que é importante realizar a avaliação do estado de saúde geral do doente anteriormente ao tratamento, pois, a nível cardiovascular, podem ocorrer danos provocados pela radiação externa na zona do tórax, como insuficiência cardíaca; ou ainda, outras complicações tais como: pericardite crónica, derrame do pericárdio, doença valvular, pericardite constritiva, miocardiopatia restritiva, disfunção sistólica, alterações do sistema de condução e doença coronária acelerada (Adão et al., 2013; Gravina et al., 2010).

Outras causas devem ser analisadas, como o consumo de álcool e o tabagismo e, especialmente, as ocorrências que comprometem a extensão da mucosa oral, como prótese mal adaptada, cárie e doenças periodontais pré-existentes, hábitos de higiene deficitários, condição das reparações e das terapias endodônticas realizadas, compreensão e cooperação do indivíduo no decorrer da radioterapia (Rolim et al., 2011).

As consequências em razão da radioterapia comprometem a reabilitação tendo em vista que a radiação diminui a vascularização, induzindo a processos de hipóxia, o que influencia no processo de cicatrização (Correia, 2013).

A toxicidade aguda comum da irradiação na cabeça e pescoço inclui mucosite, dermatite, disgeusia, disfagia e dor ao engolir, resultando em ingestão oral inadequada e consequente perda de peso, que às vezes pode levar à interrupção e até mesmo descontinuação prematura da terapia com potencial impacto adverso nos resultados (Gupta et al., 2010; Mendes, 2016; Pinna et al., 2015).

A toxicidade tardia debilitante mais comum é a xerostomia induzida por radiação causada pela hipofunção da glândula salivar levando a secura persistente da boca, desconforto oral, dificuldade de fala e deglutição. Há evidências consistentes de que essa alteração causa um efeito negativo na qualidade de vida em relação à saúde (QV) em sobreviventes de longo prazo CCF (Jensen et al., 2010; Macedo et al., 2019).

Destacam-se ainda, como reações tardias a terapêutica com radiação ionizante: cáries de radiação, fibrose de tecido subcutâneo, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infeções, necrose de cartilagens, fistulas, alterações auditivas e oftalmológicas, alterações

hormonais, edema da face e do pescoço, dor, alopecia, dormência dos membros superiores, mielite cervical, osteoradionecrose (Rolim et al., 2011).

### **3.2. Reações adversas da quimioterapia**

A cavidade oral é uma das partes do corpo humano mais suscetível aos efeitos tóxicos diretos e indiretos da quimioterapia, em razão de vários fatores como a alta taxa de renovação celular da mucosa oral, o traumatismo dos tecidos orais durante a função mastigatória e a diversidade e complexidade da microflora oral (Abreu, 2019).

As células da cavidade oral apresentam uma taxa mitótica elevada, bem como, uma equivalente taxa de renovação e maturação epitelial. A mucosa da cavidade oral apresenta-se vulnerável para os efeitos não específicos de fármacos citotóxicos da quimioterapia, apresentando como resultado a diminuição da taxa de renovação celular epitelial resultando no aparecimento de úlceras dolorosas localizadas ou difusas e sinais de inflamação da mucosa (Barbosa, 2019).

A mucosa oral mais frequentemente atingida é a mucosa de revestimento, que engloba a mucosa jugal, o vestíbulo, o palato mole, o pavimento da boca, os lábios, a face ventral e o bordo lateral da língua (Carvalho et al., 2018; Sroussi et al., 2017).

As alterações na decorrência da quimioterapia não ocorrem somente na integridade da mucosa, mas também na população microbiana, tendo como efeito a modificação da qualidade e quantidade salivar, representam elevado risco de infecção em razão do desequilíbrio do sistema imunitário. Dessa maneira, a função da mucosa oral como mecanismo de barreira fica comprometida se apresentando, consequentemente, um fator de risco para a morbidade e mortalidade dos pacientes imunossuprimidos pelo tratamento da quimioterapia (Barbosa, 2019).

A terapêutica dos CCF causa diversas consequências funcionais, tendo em vista as condições anátomo-fisiológicas que compreendem esta área topográfica implicadas no processo de respiração, na produção da voz e fala, no mecanismo de mastigação e deglutição. Além de todas as modificações ocasionadas pela mutilação e pela radio e

quimioterapia, os indivíduos ainda apresentam consequências emocionais, em razão do abalo social da doença e às alterações estéticas (Correia, 2013).

Em razão dos agentes quimioterápicos pode ocorrer cardiotoxicidade, como insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica, hipertensão arterial, tromboembolismo, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia do miocárdio, levando em alguns casos a interromper o tratamento. A disfunção ventricular sistólica e diastólica sintomática ou assintomática aparece clinicamente entre 5% e 30%, manifestando-se especialmente em indivíduos com fatores de risco, como por exemplo, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, associação com quimioterapia, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética. Os efeitos secundários estão dependentes da dose, velocidade de infusão, associação de fármacos e insuficiência hepática e renal (Adão et al., 2013; Gravina et al., 2010).

#### **4. COMPLICAÇÕES ORAIS DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CANCRO CERVICO-FACIAL**

##### **4.1. Disfunções das glândulas salivares**

A saliva exerce um papel essencial na preservação da saúde oral, sendo seu principal constituinte a água, com 99% do seu volume. Os outros constituintes correspondem a 1% e compreende iões de sódio, potássio, cálcio, magnésio e componentes orgânicos, como colesterol, ácido úrico e proteínas (Tanasiewicz et al., 2016)

Um indivíduo saudável produz 500 a 1.500ml de saliva por dia, a uma taxa de aproximadamente 0,5ml por minuto. Ainda assim, em várias condições fisiológicas e patológicas, sua produção pode ser modificada qualitativa e quantitativamente por vários fatores, tais como: estimulação gustativa ou olfativa, mastigação, idade, fatores hereditários, psicológicos e hormonais, higiene oral e exercício físico (Angulo & Sánchez, 2016).

O fluxo de saliva diária varia entre 750 e 1500ml por dia ou 0,3 a 0,4ml por minuto, e o pH entre 6 e 7 (Mendes, 2016). As suas taxas de fluxo variam consideravelmente, dependendo da hora do dia, da estimulação simpática e parassimpática, que reduz ou



aumenta os seus volumes respetivamente, e altera as concentrações dos seus componentes (Angulo & Sánchez, 2016).

As proteínas salivares humanas têm uma ampla gama de propriedades funcionais e podem estar relacionadas à resposta imune e defesas da cavidade oral, como lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasas, imunoglobulinas, aglutininas e mucinas que participam da proteção dos tecidos orais e na eliminação de bactérias (Angulo & Sánchez, 2016).

As principais funções das proteínas são inibição da precipitação de cálcio, a percepção de sabores (anidrase carbónica), a digestão (amilase), a inibição de proteinases, a proliferação celular e emissão de sinais de transdução, quimiotaxia e mobilidade celular (Angulo & Sánchez, 2016).

Vários fármacos têm a capacidade de induzir as disfunções das glândulas salivares (Mendes, 2016). A radiação CCF causa normalmente danos às glândulas salivares afetando a qualidade de vida do paciente (Pinna et al., 2015).

A hipossalivação induzida pela radioterapia, xerostomia ou hipossialia, geralmente acontece precocemente, iniciando na segunda semana de tratamento, e pode causar interferência nas funções de fonação, mastigação e deglutição, além de aumentar a prevalência de infeções como a candidíase, cárie e doença periodontal, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Frydrych, 2016; Paim et al., 2018; Pinna et al., 2015; Ulloa & Fredes, 2016).

A hipossalivação predispõe no aparecimento da mucosite, alguns pacientes podem ter um excesso da quantidade de muco obstruindo as vias aéreas, causando alterações no sono, tosse e asfixia (Barroso et al., 2015).

A xerostomia, o sintoma de boca seca, é referida como um dos efeitos mais comuns associados a alguns medicamentos, como é o caso da quimioterapia (Vilarinho, 2018). Relaciona-se fortemente a dose de radiação aplicada, ao tamanho da fração, ao volume de tecido irradiado, ao esquema de fracionamento e ao tipo de irradiação ionizante. Apesar disso, pode ser de difícil distinção das manifestações proporcionadas pela própria radioterapia, como os relacionados à neoplasia, às patologias sistémicas coexistentes e aos fármacos necessários para o tratamento do cancro (Paim et al., 2018; Pinna et al., 2015). O seu diagnóstico é baseado em questionários individuais ou entrevistas, métodos

subjetivos, muitas vezes associados também à avaliação da qualidade de vida do paciente (Mendes, 2016).

A hipossalivação induzida pela radioterapia, ou xerostomia, ou hipossialia decorrente da radioterapia e quimioterapia para CCF causa danos à saúde oral, impactando negativamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes (Barroso et al., 2015).

#### **4.2. Mucosite**

A cavidade oral é uma das partes do corpo humano mais suscetível aos efeitos tóxicos diretos e indiretos da terapêutica antineoplásica, pois as modalidades de terapias demonstram falta de seletividade, atuando tanto nas células tumorais, como nas células saudáveis, com acelerada multiplicação celular, como é o caso da mucosa oral. Quando afetada pela terapêutica antineoplásica, esta mucosa oral torna-se mais fina e enfraquecida originando mucosite oral, condição comumente relatada como efeito adverso e mais debilitada para o paciente oncológico (Abreu, 2019).

A manifestação da mucosite oral inicia-se de 7 a 14 dias após o início da quimioterapia. O primeiro sinal clínico caracteriza-se por edema com área esbranquiçada e difusa na cavidade oral. Uma perda de estrutura epitelial é observada formando ulcerações geralmente encobertas por uma pseudomembrana fibrinosa branca (Figura 1).



**Figura 1** - Mucosite oral (Adaptado de Rito, 2017).

Normalmente o quadro clínico é muito doloroso, provocando desconforto e comprometimento de certas funcionalidades orais essenciais, como a fonação, mastigação ou deglutição. A odinofagia e a ocorrência de infecções secundárias são os problemas mais associados a esta complicação oral (Abreu, 2019).

Certos autores não apresentam a mesma toxicidade na mucosite. Na radioterapia, o risco de desenvolver mucosite é aumentado devido ao tipo, dose administrada e tempo de exposição (Maria et al., 2017). Na quimioterapia, a evolução da mucosite está dependente do medicamento utilizado, da quantidade de ciclos, da dosagem administrada, entre outros. A simultaneidade da quimioterapia com a radioterapia é uma condição de risco significativa (Kempf et al., 2011). As moléculas utilizadas na quimioterapia são predominantes, os antimetabolitos e os congêneres da purina causam 40 a 60% das mucosites e a quimioterapia cerca de 70% (Chaveli-López, 2014).

Estudos que avaliam indivíduos submetidos à quimioterapia com utilização de esquemas terapêuticos com 5-fluorouracilo (5-FU), doxorrubicina, melfalan, mitomicina, vimblastina, docetaxel e cisplatina, em associações, relacionam estes medicamentos à presença de mucosite oral, além de alterações do fluxo salivar, modificação da disponibilidade de granulócitos orais e mudança da flora oral bacteriana e fúngica (Maier et al., 2018; Sung et al., 2017). Além disso, outros fatores também estão descritos como risco adicional do aparecimento das lesões, por exemplo, o índice de massa corporal, alterações da função das glândulas salivares e infecções orais pré-existent (Souza, 2019).

A patologia da mucosite oral é complexa existindo, ainda, pouca informação sobre o processo que leva à deterioração da mucosa oral durante o tratamento oncológico. O tratamento deste tecido lesionado continua a ser um desafio para os vários profissionais de saúde (Barbosa, 2019).

Nos indivíduos em tratamento quimioterápico, a mucosite normalmente ocorre nas mucosas não queratinizadas do ventre da língua, do pavimento da boca, do palato mole e também na mucosa jugal (Da Silva et al., 2019).

A mucosite pode causar dor intensa e podem exigir o uso de analgésicos opióides, hospitalização e nutrição complementar. Há uma grande diversidade de escalas para a avaliação do grau de severidade desta reação adversa. Porém, a mais usada no meio

científico é a escada da Organização Mundial de Saúde (OMS) que apresenta uma variação do grau 0 (normal) ao grau 4 (severa) (Chaveli-López, 2014). Observa-se: no Grau 0, não existe mucosite oral; o Grau 1 apresenta eritema e sensibilidade; no Grau 2 existe a presença de úlceras e facilidade em mastigar alimentos sólidos; no Grau 3 presença de úlceras, sendo necessário estabelecer uma dieta líquida; no Grau 4 presença de úlceras e impossibilidades de alimentar (Lalla, Saunders, & Peterson, 2014; Wong, 2014; Yucel et al., 2015; Cidon, 2018). A utilização desta escala é prática, combinando diligências objetivas, como aparência clínica da mucosa oral e subjetivas, como a habilidade de deglutição dos alimentos (Chaveli-López, 2014; Wong, 2014; Chaveli-López, & Bagán-Sebastián, 2016).

Para avaliação do grau de severidade da mucosite em indivíduos submetidos a radioterapia, a escala da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pode ser utilizada (Mallick, Benson, & Rath, 2015). Nesta escala, as lesões classificam-se como: Grau 1 – existência de eritema e dor leve, não havendo necessidade de medicação analgésica; Grau 2 – existência de edema e úlcera, dor moderada, existindo a exigência de toma de analgésicos; Grau 3 – existência de presença de edema e úlcera, dor severa, disfagia total, havendo necessidade de analgésicos opióides; Grau 4 - hemorragia, ulceração e necrose (Mallick, Benson, & Rath, 2015; Yucel et al., 2015). Geralmente, estas escalas só podem ser usadas quando a mucosite oral é clinicamente visível (Yucel et al., 2015).

A cura das lesões dá-se em aproximadamente 2 a 4 semanas depois da última sessão de terapia com os agentes químicos ou radioativos (Rito, 2017).

Ainda que existam diversas medidas preventivas e terapêuticas que visam uma diminuição da duração e gravidade da mucosite, não há nenhuma providência efetiva (Abreu, 2019). A prevenção, a terapêutica e o atenuamento da sintomatologia dolorosa da mucosite oral induzida por quimioterapia ainda não estão bem definidas. No entanto, existem alguns recursos para auxiliar a incidência, o nível de gravidade e a duração da mucosite oral, favorecendo o sucesso da terapêutica antineoplásica e, consequentemente uma melhoria da qualidade de vida (Da Silva et al., 2019).

Conforme do grau de classificação estabelecido, a dosagem terapêutica dos ciclos subsequentes pode passar por modificações (Lalla, Saunders, & Peterson, 2014; Cidon, 2018). Um indivíduo que apresente manifestação grau 3 ou 4, de acordo com a escala

RTOG, deverá cessar a terapêutica oncológica, de forma a inibir o desenvolvimento das lesões, levando em consideração que estas podem-se tornar permanentes (Mallick, Benson, & Rath, 2015).

Apesar das tentativas de prevenir ou tratar a mucosite, o tratamento desta é meramente paliativo, procurando aliviar a dor, diminuir a severidade das lesões e prevenir infecções. Vários estudos evidenciam a necessidade de uma boa higiene oral durante o tratamento, pois nos grupos com maior índice de higiene oral a mucosite manifesta-se num grau menos elevado (Ribeiro, 2012). A cloroheixidina pode ser bastante útil nesta fase, pois apesar de não evitar o aparecimento da mucosite, ajuda na diminuição na severidade do quadro clínico, pela sua ação antibactericida (Labbate, Lehn, & Denardin, 2003).

Intervenções como alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de iodopovidona, enzimas hidrolíticas, amifostina, sucralfato e antibióticos, mel, higiene oral, analgésicos e anti-inflamatórios mostraram ser bastante eficazes no tratamento da mucosite, apesar de variarem de pessoa para pessoa e dependendo também do tipo de oncologia (Volpato et al., 2007). O tratamento mais utilizado na mucosite compreende medicamentos como a benzidamina, palifermin e crioterapia (Ribeiro, 2012).

#### **4.3. Lesões de Cáries**

Cárie dentária é considerada como uma doença de carácter multifatorial, crónica e de progressão lenta, iniciada por alterações no biofilme dentário. Estas alterações levam a oscilações do pH e, quando o pH fica inferior a 5,5, ocorre desmineralização dos cristais de hidroxiapatite. Por sua vez, o aumento do pH acima desse mesmo valor, forma o processo de remineralização (Cardoso et al., 2017).

As lesões de cárie progridem exponencialmente, estimando-se que ocorram 100 vezes mais em pacientes com terapêutica antineoplásica, do que em indivíduos normais. A prevalência é de 24% (Zumsteg et al., 2017).

É reconhecido que o desenvolvimento de cárie por radiação esteja associado a uma alteração pós-radioterápica, que ocorre nas glândulas salivares maiores, alterando o seu produto qualitativa e quantitativamente (Figura 2). De facto, a hipossalivação e alteração nos constituintes salivares são os principais fatores etiológicos para o desenvolvimento deste tipo de cárie (Duarte Filho et al., 2019). Além disso, a radiação desempenha uma

consequência direta sobre os dentes, tornando-os mais vulneráveis à descalcificação (Sroussi et al., 2017).



**Figura 2** - lesão de Cárie induzida por radioterapia (Adaptado de Pinna et al., 2015)

A lesão de cárie é geralmente recorrente ou primária e localiza-se geralmente em locais não suscetíveis, como as margens cervicais, incisais ou as cúspides dos dentes. A terapêutica antineoplásica pode causar alterações na micromorfologia dos tecidos dentários, como esmalte e dentina. Quando a cárie de radiação está presente, a região cervical é a mais agredida. Isto foi evidenciado num estudo que avaliou dentes de pacientes irradiados com 50Gy a 70Gy. Os dentes foram avaliados nas regiões de cúspides, face oclusal e cervical por meio de um microscópio polarizado. Foi demonstrado que a área cervical do esmalte encontrava-se alterada, apresentando áreas escuras, assim como maior espaço interprismático (Quispe et al., 2018).

A dentina também pode sofrer mudanças, como obturação dos túbulos dentinários e desidratação, aumentando a possibilidade de lesão de cárie nesta região (Campos Velo et al., 2017).

Entre a quimioterapia e a radioterapia, a segunda afeta mais as estruturas dentárias e os tecidos periodontais. Altas doses de radiação e idade precoce de tratamento são fatores predisponentes para maiores danos serem desenvolvidos nestes tecidos (Quispe et al., 2018).

Tem sido descrito que danos diretos causados pela radiação à estrutura dentária podem acelerar a progressão da cárie. O progresso das lesões de cárie inicia-se, normalmente de três a seis meses depois do final da terapêutica de radioterapia em cabeça e pescoço (Melo Filho et al., 2017).

#### **4.4. Disgeusia**

A disgeusia é definida como uma sensação anormal ou alterada do sabor, podendo ser uma alteração desagradável ou deturpada do sentido do paladar. Essas alterações podem ser explicadas em razão de que a pouca saliva muito viscosa não possibilita que o bolo alimentar atinja as papilas gustativas na parte posterior da língua, o que pode também causar uma alteração no paladar (Neto et al., 2016).

Poderá ser sentido uma parageusia devido à presença de citotoxinas presentes na cavidade oral. As disgeusias são transitórias, persistindo entre 2 e 12 meses depois da terapêutica. A recuperação da função salivar ocorre após 12 a 24 meses (Rigal, 2019).

Embora seja de etiologia incerta, esta condição pode ser atribuída a uma neurotoxicidade dos receptores gustativos e olfativos provenientes da radioterapia e quimioterapia (Neto et al., 2016).

Os danos podem ocorrer pelo decréscimo de células recetoras, alteração da estrutura dos recetores das células ou da sua superfície, ou ainda devido à cessação da codificação neural. A terapia da radiação pode alterar a estrutura dos poros do paladar (o que resulta na interrupção de entrega de moléculas de aroma para células recetoras) ou produzindo o adelgaçamento do epitélio da papila (Neto et al., 2016).

As perturbações do paladar têm efeitos negativos no estado nutricional do paciente e estão associadas à perda de peso, deficiências nutricionais e redução das defesas imunitárias. As consequências para estes doentes são muitas vezes fatores agravantes da doença, não melhorando o seu prognóstico. Além disso, as refeições são simultaneamente um momento de prazer e um momento de partilha, razão pela qual a redução da percepção do gosto pode ter efeitos significativos no comportamento sociológico e no estado psicológico dos doentes (Boltong et al., 2014).

Poucas terapias tem demonstrado um benefício na gestão da disgeusia. O uso profilático de fatores de crescimento de queratinócitos, redutor dos radicais livres ou de analgésico é de valor limitado na prevenção da disgeusia. O benefício da suplementação com zinco é sugerido por vários estudos que visam melhorar a percepção do paladar e reduzir os efeitos nocivos da disgeusia, particularmente em doentes com défice em zinco (Scordo et al., 2017).

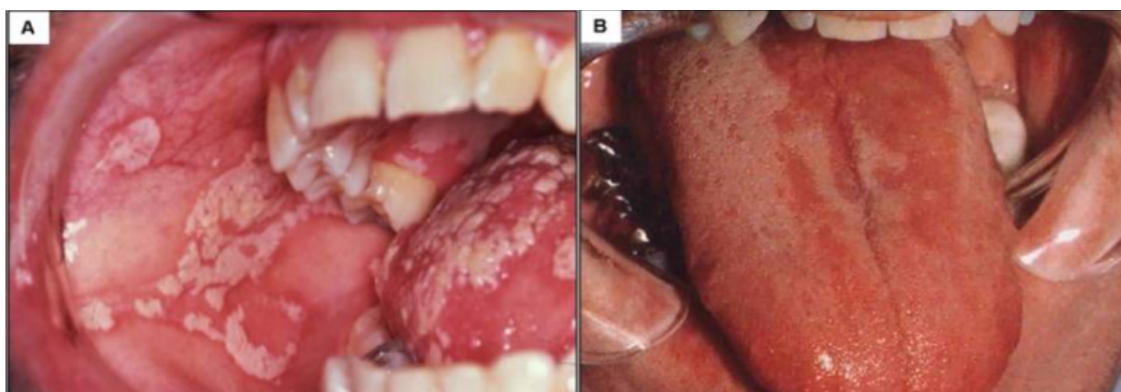
## **4.5. Infecções**

### **4.5.1. Infecções fúngicas**

Alguns organismos fúngicos e, em particular o *Candida Albicans* podem fazer parte da flora comensal da cavidade oral humana. Em condições normais, organismos fúngicos coexistem com outros microrganismos orais e não são a causa de infeções. A candidíase, infeção da mucosa oral com leveduras da família *Candida* é, portanto, uma doença oportunista. A sua prevalência aumenta significativamente em doentes imunodeprimidos, com hiposialia ou tecidos danificados. Os tratamentos sistémicos citotóxicos da quimioterapia são responsáveis pelo desenvolvimento de candidíase em aproximadamente 40% dos pacientes tratados. Em pacientes tratados com radioterapia da cabeça e pescoço a prevalência pode ir até 100% (Kawashita et al., 2018; Quindós et al., 2019).

A candidíase apresenta-se em diversas formas, mas a forma induzida por tratamento oncológico e a candidíase orofaríngea afeta a língua e os tecidos mucosos até à faringe. A candidíase, diagnosticada clinicamente, apresenta variações: forma pseudomembranosa caracterizada por manchas brancas disseminadas, e a forma eritematosa manifestada por placas vermelhas (Figura 3) (Jabra-Rizk et al., 2016).





**Figura 3** - Candidíase: A) pseudomembranosa; B) eritematosa (Adaptado de Jabra-Rizk et al., 2016).

A candidíase apresenta ainda variações como a candidose crônica hiperplásica (CCH) e diagnosticada clinicamente. A CCH que afeta áreas de comissura da mucosa jugal e menos frequentemente superfícies laterais da língua e palato. O fumo e fricção oclusal são os fatores locais mais comuns associados à CCH que é uma variante distinta de infecção por *Candida*, por normalmente apresentar displasia epitelial. Clinicamente, varia de lesões nodulares pequenas a placas brancas homogêneas não removíveis à raspagem. O tratamento é realizado com agentes antifúngicos seguido de reavaliação clínica periódica. A queilite angular acomete as comissuras labiais, que mostram eritemas, fissuras e descamação, resultando no acúmulo de saliva em razão da perda de dimensão vertical em pacientes idosos. Outro fator associado é a anemia. São relatadas em casos a ocorrência disseminação do cancro para orofaringe ou esôfago, disfagia e odinofagia (Galletta et al., 2010).

#### 4.5.2. Infecções virais

As infecções virais que frequentemente afetam os doentes sob tratamento antineoplásico são infecções pelo vírus herpes simplex-1 (VHS-1), vírus varicela zoster (VZV) e citomegalovírus (CMV). A infecção pelo VHS-1 é a infecção viral mais comum nestes pacientes, que ocorre na maioria das vezes como uma reativação do vírus no indivíduo previamente infectado. O vírus HSV-1 manifesta-se tipicamente de 7 a 14 dias depois do início da terapêutica antineoplásica e suas lesões afetam os lábios e a mucosa queratinizada (Kennedy et al., 2015).

A infecção manifesta-se com o aparecimento de pequenas lesões vesiculares, periféricas ou intraorais, podendo progredir depois para lesões com crostas. As lesões intraorais podem nunca chegar a desenvolver uma crosta, mantendo a aparência ulcerada amarelada. Por vezes é difícil distinguir lesões de mucosite de lesões de VHS (Rito, 2017).

As lesões podem aparecer em qualquer parte da cavidade oral (gengiva, língua, bochecha, véu palatino), porém, na maior parte das vezes, aparecem no lábio (Figura 4). Sinais como formigueiro, prurido, sensação de queimadura ou dor antecedem o surgimento da lesão de herpes. Múltiplas vesículas orais e periorais, ficam agrupadas entre si e dilaceram rapidamente para dar lugar a múltiplas ulcerações e crostas (Chi et al., 2015).



**Figura 4** - Herpes no lábio (Adaptado de Crimi et al., 2019).

#### **4.6. Trismo**

O trismo é uma complicação oral da radioterapia constante em pacientes com CCF, localizados especialmente na cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares, com incidência de 28% dos doentes sujeitos ao tratamento radioterápico (Steiner et al., 2015). É considerado uma limitação ou impossibilidade de realizar abertura oral em razão da diminuição da mobilidade dos músculos envolvidos na mastigação e deglutição, gerando assim, dificuldade de alimentação, perda de peso, dificuldades fonéticas,

limitação de higiene oral e por consequência um risco aumentado ao desenvolvimento de cárie relacionada à radiação e osteorradionecrose (Dijkstra et al., 2006).

Esta complicação ocorre normalmente entre a terceira e sexta semana depois da conclusão da radioterapia (Villa & Akintoye, 2018), podendo persistir para a toda a vida (Ahadian et al., 2017). A sua gravidade geralmente agrava com o aumento das doses de radiação (Steiner et al., 2015; Villa & Akintoye, 2018). A localização da neoplasia e o tempo total da terapêutica são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de trismo (van der Geer et al., 2016).

#### **4.7. Osteorradionecrose (OQN)**

A osteorradionecrose resulta de uma desvascularização óssea gradual e irreversível dos tecidos irradiados (Rougeaux, 2018). Os fatores de risco específicos para a osteorradionecrose são dependentes das doses de radiações e da proximidade entre a tumor e o osso, enquanto os fatores da OQN são relacionados ao tipo de moléculas usados (BPs) e da duração do tratamento. O uso concomitante da radioterapia e da quimioterapia aumenta o risco de desenvolver OQN (Chaveli-López, 2014; Nadella et al., 2015).

A sintomatologia é dependente da gravidade e dimensão da destruição óssea, que pode causar nas situações mais graves uma ruptura patológica da mandíbula (Rougeaux, 2018).

A osteorradionecrose afeta frequentemente o osso mandibular, devido à fraca rede vascular. Esta desenvolve-se especialmente, ao nível da região angular e do ramo horizontal. Quando a neoplasia está localizada na língua ou no assoalho da boca, o risco de osteorradionecrose mandibular aumenta (Rigal, 2019).

Atualmente não existe nenhuma técnica radioterapêutica que seja bem sucedida na eliminação das manifestações orais da radioterapia, como a mucosite, xerostomia, infecções orais, disgeusia, trismo, osteorradionecrose e cáries de radiação que interferem negativamente na qualidade de vida dos pacientes e, em casos mais graves pode até paralisar a terapêutica antineoplásica prejudicando o prognóstico (Barbosa, 2019; Murta, 2018; Neto, 2015).

## **5. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NA TERAPÊUTICA DO CANCRO CERVICO-FACIAL**

Segundo a literatura, cerca de 40% dos doentes com cancro que são submetidos a tratamentos quimioterápicos apresentam manifestações na mucosa oral devido à toxicidade direta ou indireta (Vilarinho, 2018).

Algumas das toxicidades associadas ao tratamento para doentes com CCF podem ser minimizadas, mas são inevitáveis, destaca-se a importância de identificar e controlar as reações adversas relacionados ao tratamento pela equipa de saúde (Barroso et al., 2015).

Quando a prevenção e o diagnóstico precoce falham e o cancro se desenvolve é essencial que existam técnicas terapêuticas adequadas. A contínua preocupação na elaboração de modalidades de terapêuticas ideais é importante, tal como, procura de melhorias funcionais que proporcionem terapias específicas conforme o agente tumoral de maneira a possibilitar a erradicação da neoplasia. Dessa maneira, é relevante a informação sobre o mecanismo da neoplasia e a adoção de estratégias terapêuticas, essenciais no tratamento do cancro da cavidade oral que visam a aumentar as taxas de sobrevivência e qualidade de vida dos doentes de cancro da cabeça e pescoço (Charrua, 2017).

Os Médicos Dentistas integram na equipa interdisciplinar desenvolvendo um papel essencial na promoção da saúde oral antes, durante e depois da terapêutica antineoplásica. A utilização de protocolos clínicos não previne apenas, mas também proporciona um alívio dos efeitos adversos da terapia. Cerca de 90% dos indivíduos com diagnóstico de neoplasias da cabeça e pescoço apresentam problemas orais pré-existentes, que deverão ser solucionados previamente ao início da terapêutica antineoplásica (Neto, 2015).

Doentes com cancro de cabeça e pescoço deverão ser acompanhados regularmente por uma equipa interdisciplinar com objetivo de melhorar a qualidade de vida (Quispe et al., 2018).

O Médico Dentista é de extrema importância nas diferentes fases terapêuticas antineoplásica. Um acompanhamento correto pode reduzir de forma efetiva as infeções secundárias, bem como promover a prevenção dos efeitos adversos orais que podem ocorrer durante e após o tratamento (Da Silva et al., 2019).

O papel do Médico Dentista deve ser direcionado para a prevenção das consequências da terapêutica antineoplásica. Deve tratar das complicações orais e promovendo a saúde oral durante as consultas de acompanhamento, mesmo apesar de que a saúde oral dos pacientes com cancro de cabeça e pescoço poderá também ser afetada depois da terapêutica antineoplásica (Neto, 2015).

Assim, é imprescindível a participação do Médico Dentista no pré, trans e pós-tratamento terapêutico de quimioterapia. A boa higiene oral e uma cavidade oral sem focos infecciosos proporcionam uma minimização do aparecimento e gravidade das consequências da quimioterapia (Vilarinho, 2018).

Anteriormente ao início de qualquer terapia para o cancro os pacientes devem realizar uma avaliação de saúde oral num Médico Dentista. A avaliação deverá ser realizada assim que possível, de maneira que haja tempo para efetuar o tratamento antes de iniciar a terapêutica antineoplásica e deverá incluir a realização de exame clínico, radiográfico e outros exames complementares, se forem necessários (Teixeira, 2018).

O Médico Dentista deverá incentivar a educação e motivação para higiene oral do paciente, bem como deverá receber informações necessárias relacionadas ao doente com cancro como o tipo, estágio e prognóstico atual do diagnóstico, também devem ser incluídos os exames complementares, tratamento planeado com informação da data do primeiro tratamento, zona irradiada e dose de radiação (Teixeira, 2018).

Os objetivos desta avaliação inicial compreendem a prevenção de infeção que poderá intensificar no decorrer da terapia: o estabelecimento do quadro clínico comparando as consequências resultantes da terapia; deteção de quadros de metástases; minimização do desconforto e da dor durante o tratamento (Teixeira, 2018).

É necessário ser verificado a existência de lesões na mucosa oral, cárie dentária, necessidade de tratamento endodôntico, doença periodontal, próteses mal ajustadas, aparelhos ortodônticos, disfunção temporomandibular (DTM), alterações salivares e necessidade de exodontias (Teixeira, 2018).

Em resumo, o Médico Dentista deverá realizar uma avaliação cuidadosa do estado da saúde oral do paciente que será submetido a terapêutica antineoplásica, educando e motivando para a higiene oral, utilizando sempre as recomendações essenciais quando

necessário aplicar géis de flúor e o tratamento de todos os focos infecciosos (Teixeira, 2018).

O diagnóstico precoce e a taxa de sobrevivência relacionam-se intimamente, ou seja, quanto mais cedo for diagnosticado o cancro oral maior é a oportunidade de cura. A possibilidade do Médico Dentista conseguir chegar a um diagnóstico em um estágio inicial da patologia é dependente dos conhecimentos adquiridos na formação académica.

### **III. CONCLUSÃO**

As manifestações orais consequentes do cancro ou da terapia antineoplásica, são muitas vezes subestimadas. O avanço na terapêutica do cancro conduziu a alterações na incidência, complexidade e gravidade das manifestações orais. É compreensível que em sociedade com limitações económicas financeiras aos principais esforços dos Sistemas Nacionais de Saúde de cada país estejam voltados para garantir a sobrevivência do doente oncológico. No entanto, países com maior disponibilidade na área médica tendem a desenvolver equipas multidisciplinares para melhor lidar com a ultrapassagem das sequelas e a reabilitação integral dos doentes.

Com o aumento do número de sobreviventes, também se verificou a importância de uma gestão eficaz da toxicidade, para garantir uma boa saúde oral, bem-estar e qualidade de vida para estes doentes.

O papel do Médico Dentista na comprovação e prevenção do cancro oral é de grande importância.





#### IV. BIBLIOGRAFIA

Abreu, C. C. (2019). *Mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia*. (Relatório de estágio de Mestrado, Instituto Universitário de Ciências da Saúde)

ACS. (2020). About Esophagus Cancer What Is Cancer of the Esophagus? *American Cancer Society*, 1–11.

Adão, R., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Braś-Silva, C. (2013). Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(5), 395–409. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>

Ahadian, H., Yassaei, S., Bouzarjomehri, F., Targhi, M. G., & Kheirollahi, K. (2017). Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(3), 721–725. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.3.721>

Alzahrani, R., Obaid, A., Al-Hakami, H., Alshehri, A., Al-Assaf, H., Adas, R., Alduhaibi, E., Alsafadi, N., Alghamdi, S., & Alghamdi, M. (2020). Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? In *Cancer Control*, 27(1), 1–11. <https://doi.org/10.1177/1073274820920727>

Amar, A., Chedid, H. M. ari., Curioni, O. A., Dedivitis, R. A., Rapoport, A., Cernea, C. R. obert., & Brandão, L. G. arc. (2014). Delayed postoperative radiation therapy in local control of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Einstein*, 12(4), 477–479. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014AO3006>

Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., & Bjordal, K. (2013). Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 107(3), 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.008>

Angulo, G. B., & Sánchez, E. A. H. (2016). Dengue: diagnóstico por el laboratorio. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 63(1), 13–18.

Barbosa B. I. S. (2019). *Efeitos génicos da aplicação de laserterapia em lesões orais nos pacientes submetidos a quimioterapia*. (Tese de Mestrado, Universidade do Porto)

Barros, C. D. S. (2010). *Estudo, avaliação e optimização em radioterapia-IMRT*. (Tese de Mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia).

Barroso, E. M., Carvalho, A. L., Paiva, C. E., Nunes, J. S., & Paiva, B. S. R. (2015). Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey version 2.0 (VHNSS 2.0) for the assessment of oral symptoms in head and neck cancer patients submitted to radiotherapy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81(6), 622–629. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.014>

Bhalavat, R., Pareek, V., Chandra, M., Nellore, L., George, K., Borade, D., Kalariya, K., Moosa, Z., Srivastava, A., Reddy, N., Kapoor, A., Kawale, D., Nandakumar, P., & Bauskar, P. (2018). High-dose-rate interstitial brachytherapy in recurrent head and neck cancer: An effective salvage option. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 10(5), 425–430. <https://doi.org/10.5114/jcb.2018.78995>

Binazzi, A., Ferrante, P., & Marinaccio, A. (2015). Occupational exposure and sinonasal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 15(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1042-2>

Boltong, A., Aranda, S., Keast, R., Wynne, R., Francis, P. A., Chirgwin, J., & Gough, K. (2014). A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PloS one*, 9(7), e103512. doi:10.1371/journal.pone.0103512

Bouche, O., et al. (2010). The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*, 36 Suppl 1, pp. S1-10.

Campos Velo, M. M. de A., Farha, A. L. H., da Silva Santos, P. S., Shiota, A., Sansavino, S. Z., Souza, A. T. F., Honório, H. M., & Wang, L. (2017). Gamma radiation increases the risk of radiation-related root dental caries. In *Oral Oncology*, 71, 184–185. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.007>

Cardoso, C. R., Passos, D., & Raimondi, J. V. (2017). Coompreendendo a Cárie Dental. *Rev. Salusvita*, 36(4), 1153–1168. [https://secure.usc.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita\\_v36\\_n4\\_2017\\_art\\_12.pdf](https://secure.usc.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v36_n4_2017_art_12.pdf)

Carvalho, C. G., Medeiros-Filho, J. B., & Ferreira, M. C. (2018). Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Supportive Care in Cancer*, 26(8), 2651–2661. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4111-7>

Casanova Estruch, B. (2013). Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurologia*, 28, pp. 169-178.

Chalan, P., Di Dalmazi, G., Pani, F., De Remigis, A., Corsello, A., & Caturegli, P. (2018). Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. In *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(6), 625–638. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0778-8>

Charrua, F. F. (2017). *Atualização em cancro oral*. (Tese de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz)

Chaveli-López, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(1), 81–90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>

Chaveli-López, B., Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 8(2):201-209.

Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8),1–126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>

Cidon, E. (2018). Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chinese Clinical Oncology*, 7(1):6.

Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S. C., Schultz, C. J., Lee, N., & Fu, K. K. (2004). Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, 350(19), 1937–1944.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>

Correia, S. (2013). *Reabilitação do doente oncológico da cabeça e pescoço - considerando clínicos e protocolos de atuação*. (Tese de Mestrado, Universidade Católica Portuguesa)

Costa, M. A., Serafim, P., Vale, J., Gnésio, P., Fonseca, G., Guedes, R., Ponte, F., Calçada, C., Stas, N., Teixeira, J. Radiologia de intensidade modulada do feixe (IMRT) – ilustração da técnica, suas indicações e vantagens. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-facial*.47(2),95-99. Doi: <https://doi.org/10.34631/sporl.236>

Costa, P. R., Yoshimura, E. M., Nersissian, D. Y., & Melo, C. S. (2016). Correlação entre dose efetiva e riscos radiológicos: Conceitos gerais. *Radiologia Brasileira*, 49(3), 176-181. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0097>

Craveiro, I. S. (2019). *Cancro oral: diagnóstico numa clínica universitária portuguesa nos últimos 25 anos*. (Tese de Mestrado, Universidade de Lisboa)

Da Silva, C. G., Rueda, F., Löwik, C. W., Ossendorp, F., & Cruz, L. J. (2016). Combinatorial prospects of nano-targeted chemoimmunotherapy. *Biomaterials*, 83, 308–320. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.006>

Da Silva, Candido G., Camps, M. G. M., Li, T. M. W. Y., Zerrillo, L., Löwik, C. W., Ossendorp, F., & Cruz, L. J. (2019). Effective chemoimmunotherapy by co-delivery of doxorubicin and immune adjuvants in biodegradable nanoparticles. *Theranostics*, 9(22), 6485–6500. <https://doi.org/10.7150/thno.34429>

Dijkstra, P. U., Huisman, P. M., Roodenburg, J. L. (2006). Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35(4): 337-42.

Duarte Filho, E. S. D., Silva, P. F. R. de M., Donato, L. F. A., Frigo, L., Youssef, M. N., & Ferreira, S. J. (2019). Cárie de radiação: efeitos da radioterapia na estrutura dentária. *Revista Cubana de Estomatología*, 56(1), 86–92.

Eduardo, B., Raquel, C., & Rui, M. (2010). Nasopharyngeal carcinoma in a south European population: Epidemiological data and clinical aspects in Portugal. *European*

*Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(10), 1607–1612.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-010-1258-3>

Estêvão, R., Santos, T., Ferreira, A., Machado, A., Fernandes, J., & Monteiro, E. (2016). Características epidemiológicas e demográficas dos doentes portadores de tumores da cabeça e pescoço no norte de Portugal: Impacto na sobrevivência. *Acta Medica Portuguesa*, 29(10), 597–604. <https://doi.org/10.20344/amp.7003>

Fransen, M. F., Ossendorp, F., Arens, R., & Melief, C. J. M. (2013). Local immunomodulation for cancer therapy: Providing treatment where needed. *OncoImmunology*, 2(11), e26493-1. <https://doi.org/10.4161/onci.26493>

Frydrych, A. M. (2016). Dry mouth: Xerostomia and salivary gland hypofunction. *Australian Family Physician*, 45(7), 488–492.

Fu, K. K., Pajak, T. F., Trotti, A., Jones, C. U., Spencer, S. A., Phillips, T. L., Garden, A. S., Ridge, J. A., Cooper, J. S., & Ang, K. K. (2000). A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 48(1), 7–16. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00663-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00663-5)

Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2013). Head and neck cancer: Causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(2), 239–247. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130041>

García-Hernández, D., Lárraga-Gutiérrez, J. M., & Ballesteros-Zebadúa, P. (2011). Comparación entre factores de salida de campos de radiocirugía estereotáctica medidos con diferentes dosímetros de película. *Arch Neurocién (Mex)*, 16(2), 79–82.

Gravina, C. F., Rosa, R. F., & Franken, R. A. (2010). Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Introdução. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(3 SUPPL. 2), 1–2.

Gupta, T., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., & Agarwal, J. P. (2018). Systematic review and

meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. In *PLoS ONE*, 13(7),1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200137>

Helmy, K. Y., Patel, S. A., Nahas, G. R., & Rameshwar, P. (2013). Cancer immunotherapy: Accomplishments to date and future promise. In *Therapeutic Delivery*, 4(10), 1307–1320. <https://doi.org/10.4155/tde.13.88>

Hespanhol, F. L., Tinoco, E. M. B., Teixeira, H. G. de C., Falabella, M. E. V., & Assis, N. M. de S. P. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), 1085–1094. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232010000700016>

Huang, J., Wai, E. S., Lau, F., & Blood, P. A. (2014). Palliative radiotherapy utilization for cancer patients at end of life in British Columbia: Retrospective cohort study. *BMC Palliative Care*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1472-684X-13-49>

Jabra-Rizk, M. A., Kong, E. F., Tsui, C., Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Fidel, P. L., & Noverr, M. (2016). *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infection and Immunity*, 84(10), 2724–2739. <https://doi.org/10.1128/IAI.00469-16>

Jensen, S. B., Pedersen, A. M. L., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C. G., Davies, A. N., Dutilh, J., Fulton, J. S., Jankovic, L., Lopes, N. N. F., Mello, A. L. S., Muniz, L. V., Murdoch-Kinch, C. A., Nair, R. G., Napeñas, J. J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., Von Bültzingslöwen, I., ... Brennan, M. T. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1039–1060. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>

Joaquim, A. F., Ghizoni, E., Tedeschi, H., Pereira, E. B., & Giacomini, L. A. (2013). Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review. *Einstein*, 11(2), 247–255. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000200020>

Joshua, A. M., Zannella, V. E., Downes, M. R., Bowes, B., Hersey, K., Koritzinsky, M.,

Schwab, M., Hofmann, U., Evans, A., Van Der Kwast, T., Trachtenberg, J., Finelli, A., Fleshner, N., Sweet, J., & Pollak, M. (2014). A pilot “window of opportunity” neoadjuvant study of metformin in localised prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 17(3), 252–258. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.20>

Joshua, A. M., Zannella, V. E., Downes, M. R., Bowes, B., Hersey, K., Koritzinsky, M., Schwab, M., Hofmann, U., Evans, A., Van Der Kwast, T., Trachtenberg, J., Finelli, A., Fleshner, N., Sweet, J., & Pollak, M. (2014). A pilot “window of opportunity” neoadjuvant study of metformin in localised prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 17(3), 252–258. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.20>

Kaidar-Person, O., Gil, Z., & Billan, S. (2018). Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resistance Updates*, 40, 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.09.001>

Kasat, V., Sahuji, S., & Joshi, M. (2010). Radiotherapy: An Update. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 22(5), S26–S30. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10011-1064>

Kawakita, D., & Matsuo, K. (2017). Alcohol and head and neck cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(3), 425–434. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9690-0>

Kawashita, Y., Funahara, M., Yoshimatsu, M., Nakao, N., Soutome, S., Saito, T., & Umeda, M. (2018). A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis? *Medicine*, 97(44). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013073>

Kempf, E., Scotté, F., & Krakowski, I. (2011). Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications. In *La Lettre du Cancérologue*, 514.

Kennedy, P. G. E., Rovnak, J., Badani, H., & Cohrs, R. J. (2015). A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *Journal of General Virology*, 96(7), 1581–1602. <https://doi.org/10.1099/vir.0.000128>

Kini H, Pai RR, Kalpana S. Solitary parotid metastasis de colunar cell carcinoma of the tireoid: a diagnostic dilema. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(2):72-5. doi: 10.1002/dc.10226

Koster, B. D., Van Den Hout, M. F. C. M., Sluijter, B. J. R., Molenkamp, B. G., Vuylsteke, R. J. C. L. M., Baars, A., Van Leeuwen, P. A. M., Scheper, R. J., Petrousjka van den Tol, M., Van Den Eertwegh, A. J. M., & De Gruijl, T. D. (2017). Local adjuvant treatment with low-dose CpG-B offers durable protection against disease recurrence in clinical stage I–II melanoma: Data from two randomized phase II trials. *Clinical Cancer Research*, 23(19), 5679–5686. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0944>

Kumar, B., Cordell, K. G., Lee, J. S., Worden, F. P., Prince, M. E., Tran, H. H., Wolf, G. T., Urba, S. G., Chepeha, D. B., Teknos, T. N., Eisbruch, A., Tsien, C. I., Taylor, J. M. G., D'Silva, N. J., Yang, K., Kurnit, D. M., Bauer, J. A., Bradford, C. R., & Carey, T. E. (2008). EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(19), 3128–3137. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7662>

Labbate, R., Lehn, C. N., & Denardin, O. V. P. (2003). Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 69(3), 349-54. doi:10.1590/S0034-72992003000300009

Lalla, R., Saunders, D., Peterson, D. (2014). Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dental Clinics of North America*, 58(2):341-349. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.

Lisboa, R. J. F. (2018). *Cancro oral e terapias alvo*. (Tese de Mestrado, Universidade de Fernando Pessoa)

Lôbo, A. L. G., & Martins, G. B. (2009). Consequências da radioterapia na região de cabeça e pescoço: Uma revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), 251–255. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70026-3](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70026-3)

Lutz, E. R., Wu, A. A., Bigelow, E., Mo, R. S. G., Soares, K., Solt, S., Dorman, A., Wamwea, A., Yager, A., Laheru, D., Wolfgang, C. L., Wang, J., Hruban, R. H., Anders, R. A., Jaffee, E. M., & Zheng, L. (2014). Immunotherapy Converts Non-immunogenic Pancreatic Tumors into Immunogenic Foci of Immune Regulation. *Cancer Immunol Res*, 2(7), 616–631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>



- Lutz, E. R., Wu, A. A., Bigelow, E., Mo, R. S. G., Soares, K., Solt, S., Dorman, A., Wamwea, A., Yager, A., Laheru, D., Wolfgang, C. L., Wang, J., Hruban, R. H., Anders, R. A., Jaffee, E. M., & Zheng, L. (2014). Immunotherapy Converts Non-immunogenic Pancreatic Tumors into Immunogenic Foci of Immune Regulation. *Cancer Immunol Res*, 2(7), 616–631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Lutz, S., & Chow, E. (2014). Palliative radiotherapy: past, present and future-where do we go from here? *Annals of Palliative Medicine*, 3(4), 286–28690. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2014.10.04>
- Lutz, S., & Chow, E. (2014). Palliative radiotherapy: past, present and future-where do we go from here? *Annals of Palliative Medicine*, 3(4), 286–28690. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2014.10.04>
- Macedo, D. R., Neris, R. R., & Anjos, A. C. Y. dos. (2019). Experiência da radioterapia na perspectiva do paciente com câncer de cabeça e pescoço: revisão integrativa. *Rev. Pesqui. Cuid. Fundam.*, 11(2), 785–791. <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/6927/pdf>
- Machiels, J. P., Lambrecht, M., Hanin, F. X., Duprez, T., Gregoire, V., Schmitz, S., & Hamoir, M. (2014). Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000Prime Reports*, 6(44), 1–10. <https://doi.org/10.12703/P6-44>
- Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E. E., Brochado, A. R., Fernandez, K. C., Dose, H., Mori, H., Patil, K. R., Bork, P., & Typas, A. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623–628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- Mallick, S., Benson, R., Rath, G. (2015). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Otorhinolaryngol.* 273(9):2285-2293. doi: 10.1007/s00405-015-3694-6
- Maria, O. M., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology*, 7, 1. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
- Martins, O., & Azevedo, I. (2020). Radioterapia Paliativa para Cuidados Oncológicos em

Fim de Vida: Palliative Radiotherapy for End-of-Life Oncology Care. *Medicina Interna*, 27(1), 46–51. <https://doi.org/10.24950/Revisao/103/19/1/2020>

Martins, O., & Azevedo, I. (2020). Radioterapia Paliativa para Cuidados Oncológicos em Fim de Vida: Palliative Radiotherapy for End-of-Life Oncology Care. *Medicina Interna*, 27(1), 46–51. <https://doi.org/10.24950/Revisao/103/19/1/2020>

Melo Filho, M. R. de, Freitas, E. M., Pinto, M. de Q. C., Peixoto, H. V. S., Silva, L. M., Barbosa, L. G., Xavier, R. K. F., & Rocha, B. A. (2017). Tratamento de cárie por radiação na clínica de adequação do meio: relato de caso. *Revista Intercâmbio*, 10, 229–237.

Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K., & Jonnalagadda, A. (2015). Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. In *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(4), 891–901. Springer. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0762-9>

Nelson, A. L., Dhimolea, E., & Reichert, J. M. (2010). Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 9, p. 767-774.

Neto, C. L. (2015). *O papel do médico dentista no paciente sujeito a radioterapia da cabeça e pescoço*. (Tese de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz)

Neto, V. T., Ikuta, C. R. S., Rubira, C. M. F., & Santos, P. S. D. S. (2016). Disgeusia em indivíduos sob terapia de câncer de cabeça e pescoço: uma revisão integrativa. *ABO Associação Brasileira de Odontologia*, 2, 27–30.

Paim, E. D., Macagnan, F. E., Martins, V. B., Zanella, V. G., Guimarães, B., & Berbert, M. C. B. (2018). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region: A preliminary study. *Codas*, 30(3), 1–7. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20182017143>

Paula, J. M. de, & Sawada, N. O. (2016). Health-related quality of life of cancer patients undergoing radiotherapy. *Revista Da Rede de Enfermagem Do Nordeste*, 16(1), 107–113. <https://doi.org/10.15253/2175-6783.2015000100014>

Pinna, R., Campus, G., Cumbo, E., Mura, I., & Milia, E. (2015). Xerostomia induced by

radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 171–188. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S70652>

Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), 609–616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)

Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4(9), 609–616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)

Porter, S., Gueiros, L. A., Leão, J. C., & Fedele, S. (2018). Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.008>

Quindós, G., Gil-Alonso, S., Marcos-Arias, C., Sevillano, E., Mateo, E., Jauregizar, N., & Eraso, E. (2019). Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Oral*, 24(2), 172–180. <https://doi.org/10.4317/medoral.22978>

Quintino, V. L. (2015). *Avaliação da eficácia da radioterapia paliativa no controlo da dor em doentes com metástases ósseas*. (Trabalho para a obtenção de título de especialista em radioterapia, Instituto Politécnico de Lisboa)

Quispe, R. A., Cremonesi, A. L., Gonçalves, J. K., Rubira, C. M. F., & Santos, P. S. da S. (2018). Case-control study of oral disease indexes in individuals with head and neck cancer after antineoplastic therapy. *Einstein*, 16(3), 1–6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4245>

Ravichandran, R., & Manimegalai, C. (2017). Head and Neck Radiotherapy with Tele-Cobalt Machine- Efficacy and Need for Tissue Compensation. *International Journal of Radiology & Radiation Therapy*, 2(3), 66–70. <https://doi.org/10.15406/ijrrt.2017.02.00025>

Rayssac, N. F. G. D. (2019). *As manifestações e complicações orais da terapia do cancro*. (Tese de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz)

Rettig, E. M., & D'Souza, G. (2015). Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), 379–396. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>

Ribeiro, I. P., Barroso, L., Marques, F., Melo, J. B., & Carreira, I. M. (2016). Early detection and personalized treatment in oral cancer: the impact of omics approaches. *Molecular Cytogenetics*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0293-1>

Ribeiro, S. I. M. (2012). *Alterações na cavidade oral provocadas pelo tratamento de radioterapia em pacientes com cancro de cabeça e pescoço*. Dissertação de Mestrado, Faculdade Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

Rigal, A. (2019). *A tomada a cargo da saúde oral nas crianças com cancro*. (Tese de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz)

Rito, A. L. M. (2017). *Manifestações orais resultantes da terapêutica oncológica em doentes pediátricos – prevenção e tratamento*. (Tese de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz)

Rodrigues, M. J. P. (2012). *Avaliação de métodos de cálculo de barreiras de protecção radiológica em instalações de radioterapia externa e braquiterapia*. (Tese de Mestrado, Universidade de Lisboa).

Rolim, A. E. H., da Costa, L. J., & Ramalho, L. M. P. (2011). Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. *Radiologia Brasileira*, 44(6), 388–395. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842011000600011>

Rougeaux, C. M. E. (2018). *Efeitos adversos da radioterapia no tratamento de cancro da cabeça e pescoço: osteorradionecrose mandibular*. (Tese de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa)

Ruiz-Esquide, G., Nervi, B., Vargas, A., & Maíz, A. (2011). Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Revista Medica de Chile*, 139(3), 373–381. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015>

Santos, L. L., & Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia Oral*. Santos: Climepsi Editores.

Scordo, M., Shah, G. L., Peled, J. U., Preston, E. V., Buchan, M. L., Epstein, J. B., ... Giralt, S. A. (2018). Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24(3), 425–432. doi:10.1016/j.bbmt.2017.10.022

Silva, M. M. (2017). *Oncologia oral: limitações morfológicas e funcionais na reabilitação oral*. (Tese de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa)

Silveira, A., Gonçalves, J., Sequeira, T., Ribeiro, C., Lopes, C., Monteiro, E., & Pimentel, F. L. (2012). Head and Neck Cancer: Health Related Quality of life Assessment considering clinical and epidemiological perspectives. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(1), 38–48. <https://doi.org/10.1590/s1415-790x2012000100004>

Skladowski, K., Maciejewski, B., Golen, M., Pilecki, B., Przeorek, W., & Tarnawski, R. (2000). Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - Report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiotherapy and Oncology*, 55(2), 101–110. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00139-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00139-0)

Souza, B. C. de. (2019). Bocheço de Camomila (*Chamomilla recutita*) como auxiliar no tratamento da mucosite. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 29(1), 68–74. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>

Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>

Steiner, F., Evans, J., Marsh, R., Rigby, P., James, S., Sutherland, K., Wickens, R., Nedev, N., Kelly, B., & Tan, S. T. (2015). Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(3), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.12.009>

- Sung, L., Robinson, P., Treister, N., Baggott, T., Gibson, P., Tissing, W., Wiernikowski, J., Brinklow, J., & Dupuis, L. L. (2017). Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. In *BMJ Supportive and Palliative Care*, 7(1), 7–16. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000804>
- Surendran, S. P., Moon, M. J., Park, R., & Jeong, Y. Y. (2018). Bioactive nanoparticles for cancer immunotherapy. In *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 1–18. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19123877>
- Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), 199–206. <https://doi.org/10.17219/acem/29375>
- Tanderup, K., Ménard, C., Polgar, C., Lindegaard, J. C., Kirisits, C., & Pötter, R. (2017). Advancements in brachytherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 109, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.09.002>
- Teixeira, A. L. P. (2011). *Epidemiologia molecular e farmacogenómica do cancro da próstata: estudo de polimorfismos funcionais nos genes EGF e TGF na susceptibilidade, agressividade e desenvolvimento de androgénio independência*. (Tese de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar).
- Teixeira, A. L. P. (2011). *Epidemiologia molecular e farmacogenómica do cancro da próstata: estudo de polimorfismos funcionais nos genes EGF e TGF na susceptibilidade, agressividade e desenvolvimento de androgénio independencia*. (Tese de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar).
- Teixeira, H. I. F. (2018). *Complicações orais da radioterapia: prevenção e tratamento*. (Tese de Mestrado, Instituto Universitário de Ciências da Saúde).
- Tejpal, G., JaiPrakash, A., Susovan, B., Ghosh-Laskar, S., Murthy, V., & Budrukhar, A. (2010). IMRT and IGRT in head and neck cancer: Have we delivered what we promised? *Indian Journal of Surgical Oncology*, 1(2), 166–185. <https://doi.org/10.1007/s13193-010-0030-x>

Tolentino, E. de S., Centurion, B. S., Ferreira, L. H. C., de Souza, A. P., Damante, J. H., & Rubira-Bullen, I. R. F. (2011). Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: Literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of Applied Oral Science*, 19(5), 448–454. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572011000500003>

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>

Ulloa B, J. P., & Fredes C, F. (2016). Manejo actual de la xerostomía. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 76(2), 243–248. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162016000200017](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162016000200017)

van der Geer, S. J., Kamstra, J. I., Roodenburg, J. L. N., van Leeuwen, M., Reintsema, H., Langendijk, J. A., & Dijkstra, P. U. (2016). Predictors for trismus in patients receiving radiotherapy. *Acta Oncologica*, 55(11), 1318–1323. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1223341>

Van Gestel, D., Van den Weyngaert, D., De Kerf, G., De Ost, B., Vanderveken, O., Van Laer, C., Specenier, P., Geussens, Y., Wouters, K., Meulemans, E., Cheung, K. J., Grégoire, V., & Vermorken, J. B. (2015). Helical Tomotherapy in Head and Neck Cancer: A European Single-Center Experience. *The Oncologist*, 20(3), 279–290. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0337>

Velten, D. B., Zandonade, E., & Miotto, M. H. M. de B. (2016). Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*, 16(1), 2–7. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0300-2>

Vilarinho, B.R. (2018). *Manifestações orais da quimioterapia*. (Tese de Mestrado, Instituto Universitário de Ciências da Saúde)

Villa, A., & Akintoye, S. O. (2018). Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.010>

Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 340(6127), 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>

Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M. (2007). Mucosite oral rádio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. [online], 73(4), 562-568. doi:10.1590/S0034-72992007000400017

Wong, H. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*, 1(1):1-15. <https://doi.org/10.1155/2014/581795>

Wu, Z.-H., Ge, M.-H., Cao, J., Lan, X.-B., Zhu, X.-H., Huang, Y.-Q., & Yu, B. (2017). Parotid metastases from thyroid carcinomas. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10(10), 10467–10474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31966384>

Yeh, S.-A. (2010). Radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Plast Surg*, 24(2), 127–136. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255330>

Young, D., Xiao, C. C., Murphy, B., Moore, M., Fakhry, C., & Day, T. A. (2015). Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncology*, 51(8), 727–730. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.03.015>

Yucel, S. B., Gural, Z., Sahin, O., Kadioglu, H. (2015). Oral mucositis: a crucial problem during radiation therapy. *Journal of Trauma and Treatment*, 4(1):1-3. Doi: 10.4172/2167-1222.1000226

Zumsteg, Z. S., Luu, M., Yoshida, E. J., Kim, S., Tighiouart, M., David, J. M., Shiao, S. L., Mita, A. C., Scher, K. S., Sherman, E. J., Lee, N. Y., & Ho, A. S. (2017). Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*, 123(23), 4583–4593. <https://doi.org/10.1002/cncr.30933>